

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

# Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne

**Entwicklungsstufe: S1**

**Federführend:** Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen  
PD Dr. Stefanie Förderreuther, München  
Prof. Dr. Peter Kropp, Rostock

Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG)

#### **Disclaimer: Keine Haftung für Fehler in Leitlinien der DGN e. V.**

Die medizinisch-wissenschaftlichen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) e. V. sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die „Leitlinien“ sind für Ärzte rechtlich nicht bindend; maßgeblich ist immer die medizinische Beurteilung des einzelnen Untersuchungs- bzw. Behandlungsfalls. Leitlinien haben daher weder – im Fall von Abweichungen – haftungsbegründende noch – im Fall ihrer Befolgung – haftungsbefreiende Wirkung.

Die Mitglieder jeder Leitliniengruppe, die Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften e. V. und die in ihr organisierten Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, wie die DGN, erfassen und publizieren die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt – dennoch können sie für die Richtigkeit des Inhalts keine rechtliche Verantwortung übernehmen. Insbesondere bei Dosierungsangaben für die Anwendung von Arzneimitteln oder bestimmten Wirkstoffen sind stets die Angaben der Hersteller in den Fachinformationen und den Beipackzetteln sowie das im einzelnen Behandlungsfall bestehende individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis des Patienten und seiner Erkrankungen vom behandelnden Arzt zu beachten! Die Haftungsbefreiung bezieht sich insbesondere auf Leitlinien, deren Geltungsdauer überschritten ist.

#### **Version**

AWMF-Versionsnr.: 6.3

Vollständig überarbeitet: 18. Oktober 2022

Gültig bis: 31. Dezember 2026

Kapitel: Kopfschmerzen und andere Schmerzen

#### **Zitierhinweis**

Diener H.-C., Förderreuther S, Kropp P. et al., Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1-Leitlinie, 2022, DGN und DMKG, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) (abgerufen am TT.MM.JJJJ)

#### **Korrespondenz**

[hans.diener@uk-essen.de](mailto:hans.diener@uk-essen.de)

#### **Im Internet**

[www.dgn.org](http://www.dgn.org)

[www.awmf.org](http://www.awmf.org)

## Herausgeber

- Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
- Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG)

## Beteiligte Fachgesellschaften

- Österreichische Kopfschmerzgesellschaft (ÖKSG)
- Schweizerische Kopfwehgesellschaft (SKG)

## Redaktionskomitee

- Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Abteilung für Neuroepidemiologie, IMIBE, Universität Duisburg-Essen, Essen
- Prof. Dr. Dagny Holle-Lee, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Essen
- Dr. Steffen Nägel, Klinik für Neurologie, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen
- Dr. Thomas Dresler, Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Tübingen
- PD Dr. Tim Jürgens, Klinik für Neurologie, KMG Klinikum Güstrow, Kopfschmerzzentrum Nord-Ost, Universitätsmedizin Rostock
- Prof. Dr. Peter Kropp, Institut für Medizinische Psychologie, Universitätsmedizin Rostock
- Prof. Dr. Arne May, Institut für Systemische Neurowissenschaften, Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, UKE
- Dr. Uwe Niederberger, Institut für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, UKSH, Campus Kiel
- Prof. Dr. Andreas Straube, Klinik für Neurologie, Universitätsklinik Großhadern, München
- PD Dr. Stefanie Förderreuther, Neurologische Klinik und Poliklinik der LMU München, Neurologischer Konsildienst am Innenstadt-Klinikum
- PD Dr. Lars Neeb, Neurologische Klinik Campus Mitte, Kopfschmerzzentrum Charité, Charité Universitätsmedizin Berlin
- Prof. Dr. Uwe Reuter, Universitätsklinikum Greifswald, Klinik für Neurologie, Charité Universitätsmedizin Berlin
- PD Dr. Gudrun Goßrau, Kopfschmerzambulanz, UniversitätsSchmerzCentrum, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, TU Universität Dresden
- Prof. Dr. Dipl.-Psych. Hartmut Göbel, Neurologisch-verhaltensmedizinische Schmerzklinik Kiel
- PD Dr. Charly Gaul, Kopfschmerzzentrum Frankfurt (DMKG)
- Dipl. Psych. Anna-Lena Guth, Kopfschmerzzentrum Frankfurt

### Schweiz (SKG)

- PD Dr. Antonella Palla, Schultheiss Klinik, Swiss Concussion Center, Zürich
- Prof. Dr. Christoph Schankin, Universitätsklinik für Neurologie, Inselspital Bern, Schweiz

### Österreich (ÖKSG)

- Dr. Sonja-Maria Tesar, Kopf- und Gesichtsschmerzambulanz, Klinikum Klagenfurt
- PD Dr. Doris Lieba-Samal, Gallneukirchen, Österreich

### Juniorautoren und -autorinnen

- Florian Giese, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Halle
- Dr. Carl Göbel, Klinik für Neurologie, UK Schleswig-Holstein
- Dr. Cem Thunstedt, Klinik für Neurologie, Universitätshospital Großhadern, München
- Dr. Robert Fleischmann, Klinik für Neurologie, Universitätsmedizin Greifswald
- Simon Heintz, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Halle
- Dr. Victoria Ruschil, Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie, Universitätsklinikum Tübingen
- Dr. Till Hamann, Klinik und Poliklinik für Nervenheilkunde, Universitätsmedizin Rostock
- Dr. Katharina Kamm, Neurologische Klinik und Poliklinik, LMU München

### Koordinatoren und Koordinatorinnen

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Abteilung für Neuroepidemiologie, IMIBE, Universität Duisburg-Essen, Essen, Hufelandstr. 55, 45128 Essen (DGN)

PD Dr. Stefanie Förderreuther, Neurologische Klinik und Poliklinik der LMU München, Neurologischer Konsildienst am Innenstadt-Klinikum (DMKG)

Prof. Dr. Peter Kropp, Institut für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie, Universitätsmedizin Rostock, Zentrum für Nervenheilkunde, Gehlsheimer Straße 20, 18147 Rostock (DMKG)

Redaktion: Hans-Christoph Diener, Charly Gaul

## Gender-Hinweis

In dieser Leitlinie werden Personenbezeichnungen fallweise männlich/weiblich oder genderneutral verwendet.

Dies hat nur redaktionelle Gründe und beinhaltet grundsätzlich keine Wertung. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle.

## Amendments

### 04.06.2024 – Bitte beachten Sie folgende Änderungen

Bitte beachten Sie folgende Änderungen zum Einsatz von Acetaminophen (Paracetamol) bei der Therapie von Migräneattacken in der Schwangerschaft.

Die Leitlinie zur Therapie akuter Migräneattacken schränkt bisher die Anwendung von Paracetamol in der Schwangerschaft ein. Das bisherige Argument war, dass es Studien gab, die Risiken für neurologische Entwicklungsstörungen, Atopie und Reproduktionsstörung bei dem ungeborenen Kind berichteten.

Eine landesweite Kohortenstudie in Schweden mit Geschwisterkontrollen umfasste eine bevölkerungsbasierte Stichprobe von 2.480.797 Kindern, die zwischen 1995 und 2019 mit einer Nachbeobachtung bis zum Dezember 2021 erfasst wurden (1). Die Verwendung von Acetaminophen (Paracetamol) während der Schwangerschaft wurde prospektiv anhand von vorgeburtlichen Verschreibungen erfasst. Insgesamt waren 185.909 Kinder (7,49%) während der Schwangerschaft Acetaminophen ausgesetzt. Die absoluten Risiken im Alter von 10 Jahren für die nicht exponierten gegenüber den Acetaminophen exponierten Kindern betragen 1,33% vs. 1,53% für Autismus, 2,46% vs. 2,87% für ADHS und 0,70% vs. 0,82% für geistige Behinderung. Die Analysen der Geschwisterkontrollen ergaben keinen Hinweis darauf, dass die Einnahme von Paracetamol während der Schwangerschaft mit Autismus verbunden war (HR, 0,98, 95% KI, 0,93-1,04), ADHS (HR, 0,98, 95% KI, 0,94-1,02) oder geistiger Behinderung (HR, 1,01, 95% KI, 0,92-1,10). Die Studie zeigt, dass der Gebrauch von Acetaminophen während der Schwangerschaft nicht mit einem erhöhten Risiko der Kinder für Autismus, ADHS oder geistige Behinderung assoziiert war.

Aufgrund der hohen wissenschaftlichen Evidenz dieser Publikation und auch bereits bestehender wissenschaftlicher Daten sind Bedenken gegen den Einsatz von Paracetamol (Acetaminophen) zur Behandlung akuter Migräneattacken während der Schwangerschaft nur noch begrenzt valide (2). Paracetamol kann zur Behandlung von leichten bis mäßigen Migräneattacken im 1., 2. und 3. Trimenon gegeben werden. Die Wirksamkeit ist allerdings gering. Wie jedes andere Medikament sollte Paracetamol in der Schwangerschaft nur mit klarer Indikation und möglichst selten eingenommen werden.

Bitte beachten Sie unter Kapitel „3.3 Behandlung von Migräneattacken in der Schwangerschaft“ die Anpassungen der Empfehlungen jeweils in Rot (S. 43).

Das Amendment ist von der Leitliniengruppe verabschiedet worden. Die Interessenerklärungen der an der Leitlinie beteiligten Personen ergaben keine Konflikte mit thematischen Bezug zu Paracetamol (Acetaminophen).

1. Ahlqvist VH, Sjöqvist H, Dalman C, Karlsson H, Stephansson O, Johansson S, et al. Acetaminophen Use During Pregnancy and Children's Risk of Autism, ADHD, and Intellectual Disability. *JAMA*. 2024;331(14):1205-14.
2. Göbel H, Heinze A, Cirkel A, et al. Behandlung von Migräneattacken in der Schwangerschaft. *DG Neurologie*. 2024:im Druck.

### **28.03.2024 – Bitte beachten Sie folgende Änderungen**

Ergänzende Informationen zum Einsatz von Valproinsäure zur Migräneprophylaxe bei Männern (Rote Handbrief vom 19.02.2024): Verschreibende Ärzte sollten männliche Patienten über das potenzielle Risiko neurologischer Entwicklungsstörungen bei Kindern informieren und mit ihnen die Notwendigkeit besprechen, während der Anwendung von Valproat und für drei Monate nach Beendigung der Behandlung eine zuverlässige Empfängnisverhütung für ihn und seine Partnerin in Betracht zu ziehen. Eine retrospektive Beobachtungsstudie in drei nordeuropäischen Ländern weist auf ein erhöhtes Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern (im Alter von 0 bis 11 Jahren) hin, 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. Aufgrund der Limitationen der Studie ist dieses Risiko möglich, kann aber nicht als belegt angesehen werden.

Valproinsäure ist zur Prophylaxe der Migräne in Deutschland nicht zugelassen. Es gibt genügend andere wirksame Medikamente zur Migräneprophylaxe.

Dieses Amendment sowie die im Folgenden genannten Anpassungen innerhalb der Leitlinie sind von der Leitliniengruppe verabschiedet worden. Die Interessenerklärungen der an der Leitlinie beteiligten Personen ergaben keine Konflikte mit thematischen Bezug zu Valproinsäure/Topiramamat.

In der Leitlinie wurden hinsichtlich Valproinsäure und Topiramamat hier Ergänzungen vorgenommen (siehe jeweils in Rot):

- „Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick“: unter „Prophylaxe der Migräne“ auf S. 10/11
- Kapitel 4.2 "Orale Substanzen zur Migräneprophylaxe“: im Empfehlungskasten auf S. 53
- In Tabelle 8 auf S. 56
- Kapitel 4.2.3 „Antikonvulsiva“: im Empfehlungskasten auf S. 57 und im Fließtext auf S. 58

### **04.01.2024 – Bitte beachten Sie folgende Änderungen**

Aufgrund eines Rote Handbriefs vom 2.11.2023 zur Anwendung von Topiramamat bei Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter ist bei Einsatz von Topiramamat zur Migräneprophylaxe Folgendes zu beachten:

Topiramamat ist zur Migräneprophylaxe in der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hoch wirksame Empfängnisverhütung anwenden, kontraindiziert.

Die Behandlung von Mädchen und von Frauen im gebärfähigen Alter mit Topiramamat sollte von einem in der Behandlung von Migräne erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Wird Topiramamat zur Migräneprophylaxe bei einer Patientin im gebärfähigen Alter erwogen, muss sehr sorgfältig über die Risiken im Falle einer Schwangerschaft Notwendigkeit einer sicheren Kontrazeption aufgeklärt werden und es sollte vor Beginn einer Behandlung mit Topiramamat ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden. Aufgrund von Wechselwirkungen kann eine

Kontrazeption mit systemischen hormonellen Kontrazeptiva unzureichend sein. Deswegen sollten Patientinnen, die systemische hormonelle Kontrazeptiva einnehmen, zusätzlich eine Barriere-Methode verwenden. Die Aufklärung über die Risiken im Falle einer Schwangerschaft und die Besonderheiten der Verhütung unter Behandlung mit Topiramaten muss schriftlich dokumentiert werden.

Die Notwendigkeit einer Migräneprophylaxe mit Topiramaten sollte mindestens einmal jährlich beurteilt werden. Im Fall einer Weiterbehandlung muss die Aufklärung über die Risiken und die Besonderheiten der Verhütung erneut erfolgen und dokumentiert werden.

Bei Frauen im gebärfähigen Alter, die bereits Topiramaten anwenden, sollte die Indikation zur Behandlung neu bewertet werden eingehend über die Risiken aufgeklärt werden, um sicherzustellen, dass das Schwangerschaftsverhütungsprogramm eingehalten wird.

Zur Beratung von Patientinnen wird unterstützend behördlich genehmigte Schulungsmaterial angeboten. Es steht auch Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal zur Verfügung, welches ein Formular zur Bestätigung der Risikoaufklärung enthält. Das Formular dient Dokumentation des Aufklärungsgesprächs. Es soll zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns und jedes Jahr bei der Überprüfung der Topiramaten-Behandlung verwendet und unterschrieben werden.

Wenn eine Frau, die mit Topiramaten zur Migräneprophylaxe behandelt wird, schwanger wird, muss die Behandlung sofort abgebrochen werden. Die Frau sollte zur sorgfältigen vorgeburtlichen Überwachung und Beratung an einen Facharzt überwiesen werden.

Diese neuen Empfehlungen beruhen auf den Daten aus 2 bevölkerungsbasierten Beobachtungsstudien (1, 2). Sie deuten darauf hin, dass die Prävalenz von Autismus-Spektrum-Störungen, geistiger Behinderung oder Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei fast 300 Kindern von Müttern mit Epilepsie, die während der Schwangerschaft Topiramaten eingenommen hatten, 2-3-mal höher ist, als bei Kindern von Müttern mit Epilepsie, die keinem Antiepileptikum ausgesetzt waren. Bereits frühere Untersuchungen haben gezeigt, dass Topiramaten bei Anwendung während der Schwangerschaft schwere angeborene Fehlbildungen und fetale Wachstumsbeeinträchtigungen verursachen kann. Säuglinge, die während der Schwangerschaft einer Topiramaten Monotherapie ausgesetzt waren, haben im Vergleich zu einer Referenzgruppe, die keinen Antiepileptika ausgesetzt waren, ein etwa dreifach erhöhtes Risiko für schwere angeborene Fehlbildungen einschließlich Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, Hypospadien und Anomalien verschiedener Körpersysteme. Das absolute Risiko schwerer angeborener Fehlbildungen nach einer Topiramaten Exposition liegt zwischen 4,3% und 9,5% (in der Referenzgruppe 1,4% - 3%).

Topiramaten stellt eine der notwendigen Vorbehandlungen zur Verordnung der monoklonalen Antikörper gegen CGRP/CGRP-Rezeptor dar. Muss diese im Fall der beschriebenen Kontraindikation oder aufgrund der genannten Sicherheitsbedenken entfallen, sollte dies für Rückfragen der Kostenträger zu Vorbehandlungen entsprechend dokumentiert werden.

Das Amendment ist von der Leitliniengruppe verabschiedet worden. Die Interessenerklärungen der an der Leitlinie beteiligten Personen ergaben keine Konflikte mit thematischem Bezug zu Topiramaten.

1. Bjørk MH, Zoega H, Leinonen MK, Cohen JM, Dreier JW, Furu K, Gilhus NE, Gissler M, Hálfðánarson Ó, Igland J, Sun Y, Tomson T, Alvestad S, Christensen J. Association of Prenatal Exposure to Antiseizure Medication With Risk of Autism and Intellectual Disability. *JAMA Neurol.* 2022 Jul 1;79(7):672-681. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.1269. Erratum in: *JAMA Neurol.* 2022 Jul 1;79(7):727. PMID: 35639399.
2. Dreier JW, Bjørk MH, Alvestad S, Gissler M, Igland J, Leinonen MK, Sun Y, Zoega H, Cohen JM, Furu K, Tomson T, Christensen J. Prenatal Exposure to Antiseizure Medication and Incidence of Childhood- and Adolescence-Onset Psychiatric Disorders. *JAMA Neurol.* 2023 Jun 1;80(6):568-577. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.0674. PMID: 37067807; PMCID: PMC10111234.

## Was gibt es Neues?

- Lasmiditan, ein Serotonin-1F-Rezeptoragonist ist in Dosierung von 50 mg, 100 mg und 200 mg zur Behandlung akuter Migräneattacken wirksamer als Placebo. Vergleichsstudien zu den Triptanen liegen bisher nicht vor.
- Lasmiditan hat keine vasokonstriktiven Eigenschaften und kann bei Patienten mit Kontraindikationen gegen Triptane verwendet werden.
- Lasmiditan kann zu zentralen Nebenwirkungen führen, unter anderem Müdigkeit und Schwindel. Bis 8 Stunden nach der Einnahme von Lasmiditan darf kein Kraftfahrzeug geführt und dürfen keine Maschinen bedient werden.
- Rimegepant, ein CGRP-Rezeptorantagonist, ist bei der Behandlung akuter Migräneattacken wirksamer als Placebo. Vergleichsstudien zu den Triptanen liegen bisher nicht vor.
- Rimegepant zeigt bei der Behandlung akuter Migräneattacken eine gute Verträglichkeit.
- Die monoklonalen Antikörper gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor sind in der Prophylaxe der episodischen und chronischen Migräne wirksam. Sie haben ein sehr gutes Verträglichkeitsprofil.
- Es liegt eine randomisierte Vergleichsstudie zwischen einem monoklonalen Antikörper gegen den CGRP-Rezeptor (Erenumab) und einem traditionellen Migräneprophylaktikum (Topiramate) vor. Dabei war Erenumab besser wirksam und besser verträglich als Topiramate.
- Patienten mit erhöhtem Risiko für vaskuläre Erkrankungen sollten aus pathophysiologischen Überlegungen noch nicht mit den monoklonalen Antikörpern gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor oder Gepanten behandelt werden.
- Rimegepant ist in der Prophylaxe der episodischen Migräne wirksam.
- Propranolol hat in der Prophylaxe der chronischen Migräne eine vergleichbare Wirksamkeit wie Topiramate.
- Eine prophylaktische Medikation mit Topiramate, OnabotulinumtoxinA oder einem monoklonalen Antikörper gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor kann auch bei bestehendem Medikamentenübergebrauch begonnen werden.
- Die externe transkutane Stimulation des N. trigeminus im supraorbitalen Bereich (Cefaly®) ist zur Behandlung von akuten Migräneattacken und zur Migräneprophylaxe wirksam.
- Ausdauersport ist in der Prophylaxe der Migräne wirksam.



## Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

### Therapie der Migräneattacke

#### *Triptane und Mutterkornalkaloide*

- Die Triptane (in alphabetischer Reihenfolge) Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan und Zolmitriptan sind die Substanzen mit der besten Wirksamkeit bei akuten Migräneattacken. Sie sollten bei starken Kopfschmerzen und bei Migräneattacken, die nicht auf Analgetika, Kombinationen von Analgetika mit Koffein oder auf NSAR ansprechen, eingesetzt werden.
- Triptane sind für den Endpunkt Schmerzfreiheit nach 2 Stunden den Analgetika überlegen. Für den Endpunkt Reduktion der Kopfschmerzen nach 2 Stunden bestehen keine Unterschiede.
- Sumatriptan 3 mg oder 6 mg subkutan ist die wirksamste und am schnellsten wirksame Therapie akuter Migräneattacken.
- Eletriptan 40 mg und Rizatriptan 10 mg sind nach den Ergebnissen von Metaanalysen die am schnellsten wirksamen oralen Triptane.
- Naratriptan und Frovatriptan haben die längste Halbwertszeit und damit die längste Wirkdauer.
- Bei Nichtansprechen auf ein Triptan kann ein anderes Triptan versucht werden.
- Die Kombination von Triptanen mit Naproxen ist wirksamer als die Monotherapie.
- Ergotamin ist in der Akuttherapie der Migräne wirksam. Die Wirksamkeit ist in prospektiven Studien allerdings schlecht belegt.
- Mutterkornalkaloide dürfen nicht mit Triptanen kombiniert werden.

#### *Antiemetika und Analgetika*

- Antiemetika sind in der Migräneattacke wirksam zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen.
- Analgetika wie Acetylsalicylsäure und nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) und die Kombination aus Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Koffein sind bei der Behandlung der Migräne wirksam. Leichtere und mittelstarke Migräneattacken sollten zunächst mit diesen Substanzen behandelt werden. Sie wirken auch bei einem Teil der Patienten mit schweren Migräneattacken.
- Die Wirksamkeit der Medikamente zur Therapie akuter Migräneattacken inklusive der Triptane ist höher, wenn diese früh in der Kopfschmerzphase eingenommen werden.
- Opioid-Analgetika sollen in der Therapie akuter Migräneattacken nicht verwendet werden.
- Die Schwelle für die Entstehung von Kopfschmerzen durch Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln liegt für Triptane und Kombinationsanalgetika bei  $\geq 10$  Einnahmetagen/Monat und für Monoanalgetika bei  $\geq 15$  Einnahmetagen/Monat.

*In Deutschland zugelassene, aber im Dezember 2022 noch nicht verfügbare Substanzen*

- Rimegepant kann eingesetzt werden bei Patienten, bei denen Analgetika oder Triptane nicht wirksam sind oder nicht vertragen werden.
- Lasmiditan kann eingesetzt werden, wenn Kontraindikationen gegen den Einsatz von Triptanen bestehen.
- Lasmiditan kann zu zentralen Nebenwirkungen führen, unter anderem Müdigkeit und Schwindel. Bis 8 Stunden nach der Einnahme von Lasmiditan darf kein Kraftfahrzeug geführt und dürfen keine Maschinen bedient werden.

*Notfalltherapie*

- Patienten, die einen Arzt zur Behandlung ihrer Migräneattacken rufen oder eine Notfallambulanz aufsuchen, haben zuvor meist orale Medikamente ohne Erfolg eingesetzt. Daher liegen für die Notfallbehandlung in erster Linie Studien zu parenteral applizierten Substanzen vor.
- Eingesetzt werden können: ASS i. v., Triptane s. c., Metoclopramid i. v. (sowie andere Dopaminantagonisten), Metamizol i. v. und beim Status migraenosus Steroide oral oder i. v.

*Nicht medikamentöse Therapie der Migräneattacke*

- Es liegen Hinweise auf eine Wirkung der Akupunktur bei der Behandlung des akuten Migräneanfalls vor, jedoch lässt die Qualität der vorliegenden Studien keine eindeutigen Empfehlungen zu.
- Die externe transkutane Stimulation des N. trigeminus im supraorbitalen Bereich (Cefaly®) ist zur Behandlung von akuten Migräneattacken wirksam.
- Als psychologisches Verfahren zur Behandlung des akuten Anfalls wird das Vasokonstriktionstraining (Blut-Volumen-Puls-Biofeedback) empfohlen.
- Es muss zwischen nicht medikamentöser Akutbehandlung und psychologischer Prophylaxe unterschieden werden.

**Prophylaxe der Migräne**

- Bei häufigen Migräneattacken bzw. Migräneattacken mit ausgeprägten Beschwerden oder anhaltender Aura sollte neben der Vorbeugung durch Information und Verhaltensmodifikation eine medikamentöse Migräneprophylaxe angeboten werden.
- Die Auswahl eines Migräneprophylaktikums sollte sich an Attackenhäufigkeit (episodisch versus chronisch), Begleiterkrankungen und individuellen Bedürfnissen des Patienten orientieren.
- Die Betablocker Propranolol und Metoprolol, der Kalziumantagonist Flunarizin sowie die Antikonvulsiva Valproinsäure und Topiramat und das Antidepressivum Amitriptylin sind in der Migräneprophylaxe wirksam.
- **Topiramat ist zur Migräneprophylaxe in der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hoch wirksame Empfängnisverhütung anwenden, kontraindiziert.**

- Valproinsäure darf nicht bei gebärfähigen Frauen eingesetzt werden.
- **Verschreibende Ärzte sollten männliche Patienten über das potenzielle Risiko neurologischer Entwicklungsstörungen bei Kindern informieren und mit ihnen die Notwendigkeit besprechen, während der Anwendung von Valproat und für drei Monate nach Beendigung der Behandlung eine zuverlässige Empfängnisverhütung für ihn und seine Partnerin in Betracht zu ziehen.**
- Die Anwendung von Valproinsäure zur Migräneprophylaxe ist off-label.

#### *Monoklonale Antikörper gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor*

- Die monoklonalen Antikörper gegen CGRP (Eptinezumab, Fremanezumab und Galcanezumab) oder gegen den CGRP-Rezeptor (Erenumab) sind bei der prophylaktischen Therapie der episodischen Migräne einer Behandlung mit Placebo überlegen.
- 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 %.
- Die Wirksamkeit der monoklonalen Antikörper kann innerhalb von 4–12 Wochen evaluiert werden. Bei der chronischen Migräne kann ein verzögertes Ansprechen auftreten, sodass ein Ansprechen noch nach 5–6 Monaten beobachtet werden kann. Gemäß Zulassung ist der Behandlungserfolg nach 3 Monaten zu überprüfen (für Eptinezumab nach 6 Monaten).
- Ein direkter Vergleich der monoklonalen Antikörper untereinander ist aufgrund der aktuellen Datenlage nicht möglich.
- Erenumab wird im Vergleich zu Topiramaten seltener aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen abgesetzt. Erenumab ist im direkten Vergleich wirksamer und besser verträglich als Topiramaten.
- Vergleichende Studien zu anderen bisherigen Migräneprophylaktika liegen nicht vor.
- Die Wirksamkeit der monoklonalen Antikörper konnte auch für Patienten mit Kopfschmerzen bei Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln (MOH) gezeigt werden.
- Alle monoklonalen Antikörper sind zugelassen zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.
- Bei der episodischen Migräne ist ein Therapieerfolg, definiert als eine Reduzierung der durchschnittlichen monatlichen Migränetage um 50 % oder mehr im Vergleich zur Vorbehandlung über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten. Bei der chronischen Migräne gilt als Therapieerfolg eine Reduktion der Migränetage von 30 % oder mehr. Eine Dokumentation mit einem analogen oder digitalen Kopfschmerzkalender wird empfohlen.
- Alternative klinisch akzeptable Kriterien sind signifikante Verbesserungen von validierten, migränespezifischen, patientenbezogenen Outcome-Messungen wie eine 30%ige Reduzierung des MIDAS-Scores für diejenigen mit Basiswerten über 20 oder eine Reduzierung der Punktzahl beim 6-Punkte-Headache-Impact-Test (HIT-6) um mindestens 5 Punkte.

- Bei fehlendem Ansprechen auf einen monoklonalen Antikörper kann ein Wechsel auf einen anderen monoklonalen Antikörper erwogen werden. Hierbei sind die Unterschiede in der Erstattungsfähigkeit hinsichtlich der Vortherapien zu berücksichtigen.
- Monoklonale Antikörper gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor sollen bei Schwangeren und während der Stillzeit nicht eingesetzt werden. Sie sollten nicht eingesetzt werden bei Frauen, die keine oder keine ausreichende Kontrazeption betreiben.
- Weiterhin sollten monoklonale Antikörper aus pathophysiologischen Überlegungen zurückhaltend eingesetzt werden bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung, ischämischem Insult, Subarachnoidalblutung oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit sowie entzündlichen Darmerkrankungen, COPD, pulmonaler Hypertension, M. Raynaud, Wundheilungsstörungen sowie nach Organtransplantationen, bis entsprechende Sicherheitsdaten vorliegen. Für Kinder und Jugendliche gibt es bisher keine ausreichenden Informationen zur Verträglichkeit und Sicherheit.

#### *Dauer der Migräneprophylaxe*

- Die Dauer einer wirkungsvollen Behandlung mit einer Migräneprophylaxe hängt von der Schwere der Migräne, Komorbiditäten (z. B. MOH) und der verabreichten Substanz ab. Flunarizin soll gemäß der Fachinformation nicht länger als 6 Monate genommen werden. Alle anderen Substanzklassen werden in der Regel mindestens 9 Monate gegeben. Die Indikation für jede Prophylaxe muss im Verlauf, spätestens nach einer Therapiedauer von 24 Monaten, überprüft werden.
- Bei den prophylaktischen medikamentösen Therapien kann ein Auslassversuch unternommen werden, dessen Zeitpunkt von der Häufigkeit der Kopfschmerzen, der Beeinträchtigung und von Komorbiditäten abhängig gemacht werden sollte.

#### *Verschiedenes*

- Rimegepant eignet sich in oraler Form wahrscheinlich zur Prophylaxe der episodischen Migräne.
- Bei chronischer Migräne mit oder ohne Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln sind nach den Ergebnissen placebokontrollierter Studien Topiramate, OnabotulinumtoxinA und die monoklonalen Antikörper gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor wirksam.
- OnabotulinumtoxinA ist nur in der Therapie der chronischen Migräne mit und ohne Übergebrauch von Schmerz- und Migränemitteln wirksam. OnabotulinumtoxinA sollte in dieser Indikation von in der Diagnose und Therapie chronischer Kopfschmerzen erfahrenen Neurologen eingesetzt werden.

#### *Interventionelle Verfahren*

- Die Anwendung einer okzipitalen Nervenblockade hat in wenigen Studien moderate Effekte in der Kurzzeitbehandlung (<3 Monate) bei der chronischen Migräne gezeigt. Vor dem Hintergrund der geringen Nebenwirkungen kann die Anwendung in Einzelfällen erwogen werden, wenngleich

unklar ist, ob Lokalanästhetika, Steroide oder beides die beste Wirksamkeit haben. Akute Effekte auf Migräneattacken sind nicht ausreichend untersucht.

- Invasive Verfahren der Neurostimulation wie die bilaterale Stimulation des N. occipitalis major kann bei therapierefraktären Patienten mit chronischer Migräne nach Evaluation in einem Kopfschmerzzentrum im Einzelfall erwogen werden.
- Die Implantation einer Elektrode in das Ganglion sphenopalatinum wird zur Migräneprophylaxe nicht empfohlen.
- Nicht invasive Stimulationsverfahren können angesichts der guten Verträglichkeit bei Patienten zum Einsatz kommen, die eine medikamentöse Migräneprophylaxe ablehnen. Zum jetzigen Zeitpunkt kommt in der Migränetherapie nur der elektrischen Stimulation des N. supraorbitalis eine praktische Bedeutung zu.
- Die chirurgische Durchtrennung des M. corrugator und anderer perikranieller Muskeln wird nicht empfohlen.
- Der Verschluss eines offenen Foramen ovale wird nicht empfohlen.

#### *Psychotherapeutische Verfahren und Lebensstilveränderungen zur Migräneprophylaxe*

- Die medikamentöse Prophylaxe sollte generell von psychologischen Verfahren wie Edukation, Selbstbeobachtung, Selbstmanagement, kognitive Verhaltenstherapie, Training sozialer Kompetenzen, Entspannungsverfahren, Achtsamkeit, Biofeedback u. a. flankiert werden.
- Bei Patienten mit ausgeprägter migränebedingter Beeinträchtigung und/oder psychischer Komorbidität sollten Verfahren der psychologischen Schmerztherapie immer zum Einsatz kommen.
- Entspannungsverfahren, Verfahren der kognitiven Verhaltenstherapie und Biofeedback können auch statt der medikamentösen Prophylaxe eingesetzt werden.
- In einem multimodalen Ansatz können sowohl medikamentöse als auch psychologische Prophylaxe kombiniert werden.
- Psychologische Verfahren sind im Vergleich zur konventionellen medikamentösen Prophylaxe (dies gilt nicht für mA) gleich effektiv und können stattdessen eingesetzt werden.
- Ausdauersport ist in der Prophylaxe der Migräne wirksam.

#### *Ernährung und Diäten*

- Die meisten Nahrungsergänzungstoffe und Probiotika sind in der Prophylaxe der Migräne nicht wirksam.
- Zuckerarme, fettarme oder ketogene Diäten sind möglicherweise wirksam.

#### *Apps und internetbasierte Angebote*

- Smartphone-Applikationen und telemedizinische Angebote können Diagnostik und Therapie der Migräne unterstützen.

- Sie können den Verlauf von Migräne und Kopfschmerzen dokumentieren und so die Verlaufs- und Erfolgskontrolle unterstützen.
- Informationstools können Wissen und verhaltenstherapeutische Optionen vermitteln.
- Internet-basierte Angebote und Apps können hilfreich sein, wenn zeitliche bzw. örtliche Gegebenheiten (z. B. Pandemie, ländliche Gegenden, lange Wartezeiten) eine persönliche Versorgung erschweren.
- Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien zur klinischen Effektivität bzw. Verbesserung der Versorgungsqualität liegen derzeit nicht vor.

## Inhalt

<b>1</b>	<b>Überblick und Einführung.....</b>	<b>17</b>
1.1	Einführung.....	17
1.2	Definitionen.....	17
1.3	Epidemiologie .....	17
1.4	Diagnostik .....	18
<b>2</b>	<b>Medikamentöse Akuttherapie .....</b>	<b>19</b>
2.1	5-HT <sub>1B/1D</sub> -Agonisten (Triptane) .....	20
2.2	Mutterkornalkaloide .....	26
2.3	Antiemetika .....	27
2.4	Analgetika .....	29
2.5	Lasmiditan und Rimegepant zur Therapie der Migräneattacke (in Deutschland im Dezember 2022 zugelassen, aber noch nicht verfügbar) .....	34
<b>3</b>	<b>Sondersituationen in der Akuttherapie .....</b>	<b>41</b>
3.1	Behandlung von Migräneattacken bei Kindern und Jugendlichen .....	41
3.2	Behandlung von Migräneattacken als Notfall .....	42
3.3	Behandlung von Migräneattacken in der Schwangerschaft .....	43
3.4	Behandlung der Migräneattacke in der Stillzeit .....	45
3.5	Behandlung der Migräneattacke bei menstrueller Migräne.....	46
3.6	Nicht medikamentöse Verfahren zur Akuttherapie der Migräneattacke .....	46
<b>4</b>	<b>Migräneprophylaxe (Abb.2).....</b>	<b>51</b>
4.1	Indikation zur medikamentösen Migräneprophylaxe und Dauer der Migräneprophylaxe .....	51
4.2	Orale Substanzen zur Migräneprophylaxe (Tab. 8) .....	53
4.3	Monoklonale Antikörper gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor zur Prophylaxe der episodischen Migräne .....	66
4.4	Studien zur Prophylaxe der chronischen Migräne .....	75
4.5	Andere Leitlinien zum Einsatz von monoklonalen Antikörpern zur Prophylaxe der Migräne .....	78
4.6	Vergleich der Wirksamkeit der monoklonalen Antikörper bei der episodischen und der chronischen Migräne .....	78
4.7	Besondere Populationen und Fragestellungen .....	78
4.8	Sicherheit und Verträglichkeit der monoklonalen Antikörper .....	87
4.9	Gegenanzeigen und Warnhinweise .....	89
4.10	Details zur Kostenerstattung .....	89
4.11	OnabotulinumtoxinA zur Migräneprophylaxe.....	93
4.12	Metaanalysen zur Wirksamkeit der monoklonalen Antikörper .....	97
<b>5</b>	<b>Prophylaxe – Rimegepant.....</b>	<b>99</b>
5.1	Rimegepant .....	99
5.2	Sicherheitsaspekte von Rimegepant .....	101
<b>6</b>	<b>Besondere Situationen der Migräneprophylaxe .....</b>	<b>102</b>
6.1	Prophylaxe der Migräne und komorbider Störungen .....	102

6.2	Prophylaxe der Migräne-Aura .....	105
6.3	Migräneprophylaxe bei Kindern und Jugendlichen .....	106
6.4	Migräneprophylaxe in der Schwangerschaft.....	107
6.5	Prophylaxe der menstruellen Migräne .....	109
<b>7</b>	<b>Praktische Aspekte der medikamentösen Migräneprophylaxe.....</b>	<b>110</b>
7.1	Real-World-Studien zu herkömmlichen Migräneprophylaktika und zu den monoklonalen Antikörpern .....	110
7.2	Weitere praktische Aspekte der medikamentösen Migräneprophylaxe .....	113
<b>8</b>	<b>Wahrscheinlich unwirksame Medikamente zur Migräneprophylaxe .....</b>	<b>115</b>
<b>9</b>	<b>Interventionelle Verfahren zur Migränetherapie .....</b>	<b>116</b>
9.1	Invasive und neuromodulierende Verfahren zur Migränetherapie .....	120
9.2	Invasive Neurostimulation .....	120
9.3	Nicht invasive Neuromodulation .....	121
<b>10</b>	<b>Psychologische Verfahren zur Migräneprophylaxe .....</b>	<b>125</b>
10.1	Edukation .....	127
10.2	Entspannung .....	128
10.3	Achtsamkeit.....	129
10.4	Biofeedback .....	130
10.5	Kognitive Verhaltenstherapie .....	131
10.6	Kombinierte pharmakologische und psychologische Therapie .....	132
10.7	Ausdauersport .....	132
10.8	Akupunktur.....	134
10.9	Kälteanwendungen .....	135
10.10	Trinkverhalten.....	135
10.11	Verfahren ohne Wirksamkeit .....	135
<b>11</b>	<b>Diäten und Nahrungsergänzungstoffe .....</b>	<b>136</b>
11.1	Nahrungsergänzungstoffe .....	136
11.2	Probiotika.....	137
11.3	Diäten.....	137
<b>12</b>	<b>Smartphone-Applikationen (Apps) und telemedizinische Angebote für Migräne .....</b>	<b>138</b>
<b>13</b>	<b>Besonderheiten für Österreich und die Schweiz .....</b>	<b>143</b>
13.1	Besonderheiten für Österreich, prophylaktische Therapie der Migräne .....	143
13.2	Besonderheiten für die Schweiz .....	143
<b>14</b>	<b>Finanzierung der Leitlinie .....</b>	<b>144</b>
<b>15</b>	<b>Methodik der Leitlinienerstellung.....</b>	<b>144</b>
<b>16</b>	<b>Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten.....</b>	<b>145</b>
	<b>Literatur.....</b>	<b>147</b>
	<b>Anhang: Erklärung von Interessen – tabellarische Zusammenfassung .....</b>	<b>192</b>



# 1 Überblick und Einführung

## 1.1 Einführung

Migräne ist mit einer Punktprävalenz von 20% bei Frauen und 8% bei Männern eine häufige Erkrankung. Daher sind Leitlinien für die Behandlung von Migräneattacken sowie die medikamentöse und verhaltensmedizinische Prophylaxe der Migräne von großer praktischer Bedeutung. Ziel dieser Leitlinie ist die Optimierung der Behandlung akuter Migräneattacken und der medikamentösen und nicht medikamentösen Prophylaxe der Migräne. Die Leitlinie ist evidenzbasiert, berücksichtigt die klinischen Erfahrungen der Leitlinienautoren und ist eine Fortentwicklung der folgenden Leitlinien und Empfehlungen:

- Leitlinie der European Headache Federation 2022 (1)
- Leitlinie Therapie der Migräne der DGN und der DMKG 2018 (2)
- Leitlinie der DMKG: Entspannungsverfahren und verhaltenstherapeutische Interventionen zur Behandlung der Migräne 2017 (3)
- American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice 2021 (4)
- Scottish Intercollegiate Guideline 2018 (5)

## 1.2 Definitionen

Bei der Migräne kommt es zu Attacken heftiger, häufig einseitiger pulsierend-pochender Kopfschmerzen, die bei körperlicher Betätigung an Intensität zunehmen (6). Bei einem Drittel der Patienten bestehen holokranielle Kopfschmerzen. Die einzelnen Attacken sind begleitet von Appetitlosigkeit (fast immer), Übelkeit (80%), Erbrechen (40–50%), Lichtscheu (60%), Lärmempfindlichkeit (50%) und Überempfindlichkeit gegenüber bestimmten Gerüchen (10%). Zeichen der Aktivierung des Parasympathikus finden sich bei bis zu 82% der Patienten, am häufigsten leichtes Augentränen (7). Wenn die Kopfschmerzen einseitig sind, können sie innerhalb einer Attacke oder von Attacke zu Attacke die Seite wechseln. Die Intensität der Attacken kann von Attacke zu Attacke stark variieren. Die Dauer der Attacken beträgt nach der Definition der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft unbehandelt zwischen 4 und 72 Stunden. Bei Kindern sind die Attacken kürzer und können auch ohne Kopfschmerzen nur mit heftiger Übelkeit, Erbrechen und Schwindel einhergehen (8, 9). Die Lokalisation der Kopfschmerzen ist häufiger bilateral. Begleitsymptome wie Photo- und Phonophobie können bei Kindern gelegentlich nur aus dem Verhalten abgeleitet werden.

## 1.3 Epidemiologie

Migräne ist eine der häufigsten Kopfschmerzformen. Die 1-Jahres-Prävalenz der Migräne liegt zwischen 10 und 15% (10–12). Vor der Pubertät beträgt die 1-Jahres-Prävalenz der Migräne 3–7% (13, 14). Jungen und Mädchen sind in etwa gleich häufig betroffen. Die höchste Prävalenz besteht

zwischen dem 20. und dem 50. Lebensjahr. In dieser Lebensphase sind Frauen bis zu dreimal häufiger betroffen als Männer. Die Differenz in der Prävalenz zwischen beiden Geschlechtern ist mit ca. 30 Jahren am größten.

## **1.4 Diagnostik**

Die Diagnose stützt sich auf die Anamnese und einen unauffälligen neurologischen Untersuchungsbefund. Zusatzdiagnostik und insbesondere eine Bildgebung sind notwendig bei Kopfschmerzen mit ungewöhnlicher Klinik (z. B. Ausschluss einer Subarachnoidalblutung).

## 2 Medikamentöse Akuttherapie

Abbildung 1: Akutmedikation zur Behandlung von Migräneattacken

p. o. = per os, Supp. = Suppositorium, i. v. = intravenös, NSAR = nicht steroidale Antirheumatika, ASS = Acetylsalicylsäure, KI = Kontraindikationen, s. c. = subkutan

Medikamentöse Therapie von Migräneattacken			
Therapie bei Übelkeit und/oder Erbrechen	Schmerzmittel p.o.		
	<b>Therapie mit Analgetika/NSAR</b> - ASS 1000 mg oder ASS 900 mg + MCP 10 mg - Ibuprofen 200 mg/400 mg/600 mg - Diclofenac-Kalium 50 mg/100 mg - Naproxen 500 mg - Phenazon 500–1000 mg - Kombinationsanalgetika: 2 Tabletten ASS 250 mg/265 mg + Paracetamol 200 mg/265 mg + Koffein 50 mg/65 mg		<b>bei KI gegen NSAR</b>  Paracetamol 1000 mg oder Metamizol 1000 mg Oder Phenazon 500-1000 mg
	<b>(mittel-)schwere Migräneattacken und bei (bekanntem) fehlendem Ansprechen auf Schmerzmittel</b>		
	Metoclopramid 10 mg p.o./Supp.  oder  Domperidon 10 mg p.o.	<b>Triptan-Therapie</b> schneller Wirkeintritt: - Sumatriptan 3 mg/6 mg s.c. - Eletriptan 20 mg/40 mg/80 mg p.o. - Rizatriptan 5 mg/10 mg p.o. - Zolmitriptan 5 mg nasal mittelschneller Wirkeintritt und länger anhaltende Wirkung: - Sumatriptan 50 mg/100 mg p.o. - Zolmitriptan 2,5 mg/5 mg p.o. - Almotriptan 12,5mg p.o. langsamer Wirkeintritt mit lang anhaltender Wirkdauer: - Naratriptan 2,5 mg p.o. - Frovatriptan 2,5 mg p.o.	<b>falls Monotherapie mit Triptan unzureichend</b> Triptan + NSAR
<b>bei KI gegen Triptane oder Unwirksamkeit von Analgetika/NSARs/Triptanen</b> Rimegepant 75 mg p.o.* oder Lasmiditan 50 mg/100 mg/200 mg p.o.* * Präparate zugelassen, Herbst 2022 noch nicht verfügbar			
<b>Notfall-Akutmedikation bei Migräneattacken</b>			
Metoclopramid 10 mg i.v.	Lysin-Acetylsalicylat 1000 mg i.v.	Sumatriptan 6 mg s.c. oder ggf. 3 mg s.c.	Prednison beim Status migraenosus

## 2.1 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Agonisten (Triptane)

### Empfehlungen

- Die Triptane Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan und Zolmitriptan sind die Substanzen mit der besten Wirksamkeit zur Akutbehandlung der Kopfschmerzphase bei Migräneanfällen mit oder ohne Aura. Sie sollten bei starken Kopfschmerzen, die nicht auf Analgetika, Kombinationsanalgetika oder nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) ansprechen, eingesetzt werden. Triptane sind für den Endpunkt Schmerzfreiheit nach 2 Stunden den Analgetika überlegen. Für den Endpunkt Reduktion der Kopfschmerzen nach 2 Stunden bestehen keine Unterschiede.
- Sumatriptan subkutan 3 mg oder 6 mg ist die wirksamste und am schnellsten wirksame Therapie akuter Migräneattacken.
- Eletriptan 40 mg und Rizatriptan 10 mg sind nach den Ergebnissen von Metaanalysen die am schnellsten wirksamen oralen Triptane.
- Almotriptan 12,5 mg und Eletriptan 40 mg haben das beste Nebenwirkungsprofil.
- Naratriptan und Frovatriptan haben die längste Halbwertszeit und die längste Wirkdauer.
- Bei Nichtansprechen auf ein Triptan kann ein anderes Triptan versucht werden.
- Die Kombination von Triptanen mit Naproxen ist wirksamer als die Monotherapie. Die zusätzlichen Therapieeffekte sind jedoch nicht groß. Nebenwirkungsraten sind bei kombinierter Therapie höher als bei Monotherapie.
- Triptane sind den Mutterkornalkaloiden bezüglich der Wirksamkeit überlegen.
- Die Wirksamkeit der Medikamente zur Therapie akuter Migräneattacken inklusive der Triptane ist höher, wenn diese früh in der Kopfschmerzphase der Migräne eingenommen werden.
- Die Schwelle für die Entstehung von Kopfschmerzen durch Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln liegt für Triptane und Kombinationsanalgetika bei  $\geq 10$  Einnahmetagen/Monat und für Monoanalgetika bei  $\geq 15$  Einnahmetagen/Monat.

Die Serotonin-5-HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptoragonisten (sog. Triptane) Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan und Zolmitriptan sind die Therapie erster Wahl zur Akutbehandlung der Kopfschmerzphase bei mittelschweren und schweren Migräneanfällen mit oder ohne Aura, die nicht oder nicht ausreichend auf eine Therapie mit Analgetika, Kombinationspräparate oder nicht steroidalen Antirheumatika ansprechen. Bei wiederkehrenden Kopfschmerzen nach initialer Wirksamkeit eines Triptans kann eine zweite Dosis eines Triptans nach frühestens 2 Stunden gegeben werden.

Triptane sind spezifische Migränemedikamente. Allerdings ist die Wirksamkeit von Triptanen nicht zur Diagnosestellung geeignet, da Triptane auch bei Migräne unwirksam und z. B. bei sekundären Kopfschmerzen wie einer Subarachnoidalblutung wirksam sein können (15).

Die Wirksamkeit der Triptane ist in zahlreichen großen placebokontrollierten Studien belegt. Die in klinischen Studien erhobenen Daten zur Wirksamkeit der oralen Triptane sind in großen Metaanalysen zusammengefasst worden, sodass diese Studien hier nicht im Einzelnen referiert werden (16–22). Für die verschiedenen nicht oralen Applikationsformen von Sumatriptan liegen Cochrane-Analysen vor, die ebenfalls eine Wirksamkeit zeigen (23–26). Zolmitriptan als Nasenspray ist in seiner Wirkung durch placebokontrollierte Studien belegt (27–29); die Wirksamkeit von nasalem und oralem Zolmitriptan wurde außerdem in einer Cochrane-Analyse gezeigt (30).

Bei lange dauernden Migräneattacken kann nach Ende der erfolgreichen pharmakologischen Wirkung eines Migränemedikaments der Migränekopfschmerz wieder auftreten (Wiederkehrkopfschmerz oder „headache recurrence“). Wiederkehrkopfschmerz wird definiert als eine Verschlechterung der Kopfschmerzintensität nach Kopfschmerzfreiheit oder leichtem Kopfschmerz auf mittelschwere oder schwere Kopfschmerzen in einem Zeitraum von 2–24 Stunden nach der ersten wirksamen Medikamenteneinnahme (31). Definitionsgemäß nimmt damit die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Wiederkehrkopfschmerz mit der Effektivität des Medikaments zu. Wiederkehrkopfschmerz tritt bei den Triptanen häufiger auf als bei Ergotamintartrat oder bei Acetylsalicylsäure (ASS). So kommt es bei 15–40 % der Patienten nach oraler Gabe von Triptanen zu einem Wiederauftreten der Kopfschmerzen, wobei dann eine zweite Gabe der Substanz wieder wirksam ist (32).

Triptane mit einer längeren Halbwertszeit wie Frovatriptan und Naratriptan haben tendenziell etwas geringere Recurrence-Raten als solche mit kurzer Halbwertszeit (33). Allerdings ist ihre Wirksamkeit etwas geringer. Ist die initiale Gabe eines Triptans in einer Attacke innerhalb von 2 Stunden nicht wirksam, sollte bei diesem Anfall keine zweite Dosis eingenommen werden, weil die Wirksamkeit dafür in klinischen Studien nicht ausreichend nachgewiesen wurde. Ausnahme ist, wenn die erste Dosis erbrochen wurde. In diesen Fällen sollte als Ersatzmedikament ein Analgetikum eingesetzt werden. Studien zeigen, dass Patienten, die während eines Anfalls nicht auf die Behandlung ansprechen, dennoch bei einem weiteren Anfall erfolgreich behandelt werden können.

Eine Übersicht über verfügbare Triptane gibt Tabelle 1. Almotriptan 12,5 mg, Naratriptan 2,5 mg und Sumatriptan 50 mg sind auch frei verkäuflich verfügbar.

Tabelle 1: Therapie der akuten Migräneattacke mit Triptanen

Triptane			
Wirkstoff	Dosierung und Applikationsweg	Nebenwirkungen (Auswahl)	Kontraindikationen (Auswahl)
Sumatriptan	50 oder 100 mg p. o. 10 oder 20 mg nasal 6 mg, 3 mg s. c.	Engegefühl im Bereich der Brust und des Halses, Parästhesien der Extremitäten, Kältegefühl  bei Sumatriptan s. c. zudem: Lokalreaktion an der Injektionsstelle  NW bei Naratriptan, Almotriptan und Frovatriptan (etwas geringer im Vgl. zu Sumatriptan)	unzureichend behandelte Hypertonie, koronare Herzerkrankung, Angina pectoris, Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, M. Raynaud, pAVK, TIA oder Schlaganfall, Schwangerschaft, Stillzeit, schwere Leber- oder Niereninsuffizienz, multiple vaskuläre Risikofaktoren, gleichzeitige Behandlung mit Ergotamin, innerhalb von 2 Wochen nach Absetzen eines MAO-Hemmers
Zolmitriptan	2,5 oder 5 mg Tablette oder Schmelztbl. p. o. 5 mg nasal		
Naratriptan*	2,5 mg p. o.		
Rizatriptan	5 oder 10 mg (Schmelz-)Tablette p. o. 5 mg bei Komedikation mit Propranolol oder bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion		
Almotriptan*	12,5 mg p. o.		
Eletriptan	20 oder 40 mg p. o.		
Frovatriptan	2,5 mg p. o.		

\*auch als OTC erhältlich

### 2.1.1 Vergleich der Triptane untereinander und mit anderen Substanzen zur Therapie akuter Migräneattacken

#### Empfehlungen

- Zwischen den einzelnen oralen Triptanen bestehen nur geringe Unterschiede in der Wirksamkeit. Die Wirksamkeit kann jedoch individuell erheblich variieren.
- Triptane waren für den Endpunkt „schmerzfrei nach 2 Stunden“ in den meisten randomisierten Studien wirksamer als Analgetika oder NSAR. In Metaanalysen bestehen aber nur geringe Unterschiede in der Wirksamkeit.
- Triptane sind Mutterkornalkaloiden bezüglich der Wirksamkeit überlegen.

Die kürzeste Zeit bis zum Wirkungseintritt besteht für die subkutane Gabe von 6 mg Sumatriptan (10 Minuten) (34). Orales Sumatriptan, Almotriptan und Zolmitriptan wirken nach 45–60 Minuten (18). Rizatriptan und Eletriptan oral sind am raschesten wirksam (nach 30 Minuten) (35). Ist eine erste Dosis von Eletriptan 40 mg nicht wirksam, können auch 80 mg (2-mal 40 mg) gegeben werden (in der Schweiz sind 80-mg-Tabletten erhältlich). Eine zweite 80-mg-Dosis darf bei Wiederkehrkopfschmerz

nicht innerhalb von 24 Stunden eingenommen werden. Naratriptan und Frovatriptan benötigen bis zu 4 Stunden bis zum Wirkungseintritt (36). Zolmitriptan 5 mg als Nasenspray hat einen rascheren Wirkungseintritt als orales Zolmitriptan 2,5 mg (27).

Die Reduktion der Kopfschmerzen nach 2 Stunden, der wichtigste Parameter klinischer Studien für die Wirksamkeit von Migränemedikamenten, ist am höchsten bei der subkutanen Applikation von 6 mg Sumatriptan (70–80 %) (37). Sumatriptan-Nasenspray ist ebenso wirksam wie Sumatriptan-Tabletten (38, 39). Sumatriptan 50 mg und 100 mg sind vergleichbar wirksam. Naratriptan und Frovatriptan (je 2,5 mg) sind für die Besserung der Kopfschmerzen nach 2 Stunden weniger wirksam als Sumatriptan, Rizatriptan und Zolmitriptan (17, 40), zeigen aber auch weniger Nebenwirkungen und eine etwas geringere Rate an Wiederkehrkopfschmerzen. Der Wirkungseintritt von Naratriptan und Frovatriptan ist im Vergleich zu den anderen Triptanen wahrscheinlich verzögert, obwohl in manchen Studien kein Unterschied zwischen Frovatriptan und anderen Triptanen nachgewiesen werden konnte (41). Nach 4 Stunden ist die Wirksamkeit mit der von Sumatriptan vergleichbar. Im mittleren Wirkungsbereich liegen Zolmitriptan 2,5 und 5 mg und Almotriptan 12,5 mg. Rizatriptan 10 mg ist etwas wirksamer als 100 mg Sumatriptan (42–44) und Almotriptan 12,5 mg (45). Eletriptan ist in einer Dosierung von 40 mg und 80 mg (2 x 40 mg) das effektivste orale Triptan (46). In einer Metaanalyse zeigten Eletriptan 40 mg und Rizatriptan 10 mg die höchste Rate an Schmerzfreiheit nach 2 Stunden, Eletriptan zeigte zusätzlich die höchste Rate an Schmerzfreiheit über 24 Stunden (16) (Tabelle 2).

**Tabelle 2: Ausgewählte Ergebnisse einer Metaanalyse zur Wirksamkeit der Triptane (22) und von Analgetika zur Therapie der Migräneattacke**

	RR für schmerzfrei nach 2 Stunden	Zahl der Patienten
Sumatriptan 100 mg	3,85	6571
Sumatriptan 6 mg s. c.	3,85	2522
Rizatriptan 10 mg	2,43	3328
Naratriptan 2,5 mg	2,52	–
Zolmitriptan 2,5 mg	2,06	4904
Almotriptan 12,5 mg	1,68	1429
Acetylsalicylsäure	2,08	2027
Ibuprofen 400 mg	1,91	1815
Paracetamol	1,89	729
ASS plus Paracetamol plus Koffein*(47)	2,2	3306
Eletriptan 40 mg* (17)	OR 3,35	3143

RR = relatives Risiko im Verhältnis zu Placebo, OR = Odds Ratio; \*in der Metaanalyse nicht erwähnt

Die Häufigkeit von Wiederkehrkopfschmerzen liegt bei den verschiedenen Triptanen zwischen 15 und 40 %. Bei der menstruellen Migräne zeigte Frovatriptan eine geringere Wiederkehrkopfschmerzrate nach 2 Stunden als Rizatriptan und Almotriptan bei gleicher

Wirksamkeit (48, 49). Ist ein Triptan bei 3 konsekutiv behandelten Attacken nicht wirksam, kann dennoch ein anderes Triptan wirksam sein (46, 50–52).

In Vergleichsstudien war die jeweils höhere Dosis eines Triptans für den Endpunkt schmerzfrei nach 2 Stunden wirksamer als ein Analgetikum oder ein NSAR. Bei ca. 60 % der Nonresponder für NSAR sind Triptane wirksam (53). Sumatriptan 6 mg s. c. war geringgradig besser wirksam als 1000 mg ASS i. v., hatte aber mehr Nebenwirkungen (54). Sumatriptan 3 mg s. c. ist besser verträglich als 6 mg s. c. und zeichnet sich ebenfalls durch einen schnellen Wirkeintritt aus (55, 56).

Bei den ergotaminhaltigen Präparaten war in Vergleichsstudien Ergotamintartrat weniger wirksam als Sumatriptan (57), Rizatriptan (58), Eletriptan (59) und Almotriptan (60).

### 2.1.2 Kombinationen

#### Empfehlungen

- Die initiale Kombination eines Triptans mit einem lang wirkenden NSAR (z. B. Naproxen) wirkt besser als die einzelnen Komponenten und kann das Wiederauftreten der Migräneattacke zum Teil verhindern.
- Bei unzureichender Wirkung eines Triptans kann dieses mit einem rasch wirksamen NSAR kombiniert werden.
- Bei Patienten mit langen Migräneattacken und Wiederkehrkopfschmerzen bei Behandlung mit einem Triptan kann mit zeitlicher Latenz ein lang wirksames NSAR gegeben werden.

Eine Kombinationstherapie ist am besten untersucht für die Kombination von Sumatriptan und Naproxen (61, 62), deren Wirksamkeit auch in einer Cochrane-Analyse bestätigt wurde (63). Verglichen mit Placebo, betrug die numbers needed to treat (NNT) 4,9, wenn der initiale Kopfschmerz mittelschwer oder schwer war. Alternativ kann das NSAR auch zeitlich verzögert gegeben werden, hierzu liegen jedoch keine placebokontrollierten Studien vor. Die Kombination aus Naproxen und Sumatriptan ist auch wirksam bei Patienten mit „wahrscheinlicher“ Migräne gemäß IHS-Kriterien (64). Die Kombination von Rizatriptan und Paracetamol war hingegen nicht signifikant wirksamer als Rizatriptan allein (65). Frovatriptan und Dexketoprofen in Kombination sind wirksamer als Frovatriptan allein (66). Die Gabe von Metoclopramid bessert nicht nur die vegetativen Begleitsymptome, sondern führt auch zu einer besseren Resorption und Wirkung von Sumatriptan (67).



### 2.1.3 Zeitpunkt der Einnahme der Triptane

#### Empfehlungen

- Triptane wirken besser, wenn sie früh in der Kopfschmerzphase der Migräneattacke eingenommen werden.
- Werden Triptane während der Aura eingenommen, solange noch keine Kopfschmerzen bestehen, sind sie nicht wirksam.

Triptane können zu jedem Zeitpunkt innerhalb der Attacke wirken, das heißt, sie müssen nicht notwendigerweise unmittelbar zu Beginn der Schmerzphase eingenommen werden. Triptane wirken jedoch umso besser, je früher sie in einer Migräneattacke eingenommen werden (68–73). Um der Entwicklung eines Kopfschmerzes durch Medikamentenübergebrauch vorzubeugen, sollte eine frühe Einnahme nur empfohlen werden, wenn die Attacken nicht zu häufig sind (< 5 Kopfschmerztage pro Monat) und wenn der Patient eindeutig seinen Kopfschmerz als Migräneattacke identifizieren kann. Werden Triptane während der Aura eingenommen, solange noch keine Kopfschmerzen bestehen, sind sie nicht wirksam (74, 75).

### 2.1.4 Sicherheit der Triptane

#### Empfehlung

- Triptane sollten bei Patienten mit schwerwiegenden kardiovaskulären Krankheiten wie Angina pectoris, koronarer Herzkrankheit, nach Herzinfarkt, transienter ischämischer Attacke (TIA), Schlaganfall oder fortgeschrittener peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) nicht eingesetzt werden.

Lebensbedrohliche Nebenwirkungen (Myokardinfarkt, schwere Herzrhythmusstörungen, Schlaganfall) sind extrem selten und wurden bei der Applikation von Sumatriptan in einer Häufigkeit von 1 : 1.000.000 beobachtet (76). Bei fast allen betroffenen Patienten lagen entweder eindeutige Kontraindikationen vor (z. B. vorbestehende koronare Herzkrankheit) oder die Diagnose einer Migräne war falsch (77). Da der Wirkungsmechanismus der verschiedenen Triptane annähernd gleich ist, ist bei allen Triptanen mit einer ähnlichen Inzidenz lebensbedrohlicher Nebenwirkungen zu rechnen. Bezogen auf Nebenwirkungsmeldungen, haben orale Applikationsformen ein geringeres Risiko als die subkutane Gabe (78). Aus Sicherheitsgründen sollten Patienten, die unter einer Migräne mit Aura leiden, ein Triptan erst nach Abklingen der Aura und mit Einsetzen der Kopfschmerzen applizieren. Darüber hinaus sind Triptane wahrscheinlich nicht wirksam, wenn sie während der Aura angewendet werden (74, 75). Populationsbezogene Studien zeigen kein erhöhtes Risiko für vaskuläre Ereignisse bei der Anwendung von Triptanen, verglichen mit Analgetika (79, 80). Dies fand sich auch in einer retrospektiven Analyse von Patienten mit Migräne mit Hirnstammaura und hemiplegischer

Migräne (81). In Deutschland sind Almotriptan, Naratriptan und Sumatriptan 50 mg oral OTC und damit ohne Rezept erhältlich. Für diese Substanzen gibt es nur sehr wenige Meldungen über schwerwiegende Nebenwirkungen.

Theoretisch können alle Antidepressiva, die die Wiederaufnahme von Serotonin hemmen, in Kombination mit einem Triptan ein serotonerges Syndrom auslösen. Rizatriptan und Sumatriptan werden vorwiegend über das MAO-A-System metabolisiert und können so in Kombination mit MAO-Hemmern und anderen serotonergen Antidepressiva zu verstärkten Wirkspiegeln und vermehrten Nebenwirkungen führen. Almotriptan und Zolmitriptan werden neben einer starken MAO-Komponente über andere Cytochrom-gebundene Systeme metabolisiert, sodass bei Polypharmazie hier weniger Komplikationen zu erwarten sind. Eletriptan, Naratriptan und Frovatriptan werden hingegen nicht in nennenswerter Weise über das MAO-System metabolisiert, sodass sie bei serotonerger Begleitmedikation bevorzugt werden sollten. Grundsätzlich sollte sich die Auswahl eines einzelnen Triptans auch nach der Begleitmedikation und nach der Metabolisierung richten. Serotonerge Syndrome sind jedoch nur in sehr wenigen Einzelfällen beschrieben worden (82–84). Triptane und Mutterkornalkaloide dürfen nicht kombiniert werden.

## 2.2 Mutterkornalkaloide

### Empfehlungen

- Ergotamin ist in der Akuttherapie der Migräne wirksam. Die Wirksamkeit ist in kontrollierten Studien allerdings schlecht belegt.
- Die Nebenwirkungen von Ergotamin sind im Vergleich zu Triptanen und anderen Akuttherapeutika erhöht. Ergotalkaloide sollten daher nicht mehr als Therapie der 1. Wahl eingesetzt werden.
- Mutterkornalkaloide dürfen nicht mit Triptanen kombiniert werden.
- Angesichts der schlechteren Wirkung und der vermehrten Nebenwirkungen sollten Ergotamine nur ausnahmsweise zur Behandlung akuter Migräneattacken eingesetzt werden.
- Patienten, die von der längeren Wirkdauer der Ergotamine im Vergleich zu der der Triptane profitieren, können Ergotamin weiter nehmen.

Ergotamin wird seit mehr als 70 Jahren in der klinischen Praxis zur Akutbehandlung von Migräne eingesetzt. Eine europäische Expertengruppe hatte die präklinischen und klinischen Daten zu Ergotamin im Zusammenhang mit der Behandlung von Migräne überprüft (85). Basierend auf der Analyse von 18 randomisierten Studien zur Therapie akuter Migräneattacke, fanden sich eine Überlegenheit von Ergotamin im Vergleich zu Placebo und eine vergleichbare Wirksamkeit gegenüber den meisten Analgetika. Ergotamin kommt in Betracht für Patienten mit lang anhaltenden Kopfschmerzen. Für die meisten Migränepatienten, die eine spezifische Migränebehandlung

benötigen, ist ein Triptan die bessere Wahl, sowohl was die Wirksamkeit als auch was die Nebenwirkungen betrifft.

## 2.3 Antiemetika

Tabelle 3: Antiemetika in der Therapie der akuten Migräneattacke

Antiemetika			
Wirkstoff	Dosierung und Applikationsweg	Nebenwirkungen (Auswahl)	Kontraindikationen (Auswahl)
Metoclopramid	10 mg p. o. 10 mg rektal 10 mg i. m. oder i. v. maximale Tagesdosis 30 mg	frühes dyskinetisches Syndrom, Unruhezustände	Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren, Hyperkinesen, Epilepsie, Schwangerschaft, Prolaktinom
Domperidon	10 mg p. o. maximale Tagesdosis: 30 mg	seltener als bei Metoclopramid	Kinder unter 12 Jahren und unter 35 kg KG, sonst siehe Metoclopramid, NW aber geringer ausgeprägt und seltener. QTc-Zeit-Verlängerung, Medikamente, welche die QTc-Zeit verlängern

### Empfehlungen

- Antiemetika wie Metoclopramid oder Domperidon wirken bei der Behandlung von Übelkeit und Erbrechen im Rahmen einer Migräneattacke.
- Metoclopramid hat eine geringe eigenständige Wirkung auf die Kopfschmerzen bei einer Migräneattacke.
- Prokinetische und antiemetische Medikamente sollten nicht generell mit Analgetika oder Triptanen kombiniert, sondern zur gezielten Behandlung von starker Übelkeit oder Erbrechen eingesetzt werden (89).

Übelkeit und Erbrechen gehören zu den charakteristischen Begleitsymptomen der Migräne. Pharmakokinetische Untersuchungen legten nahe, dass während Migräneattacken die Resorption von Analgetika wie Paracetamol (86) oder Acetylsalicylsäure (87) verzögert sein kann. Als Ursache wird eine gestörte Magenperistaltik in der Migräneattacke angenommen (88). Daraus leitete sich die Rationale für die Kombination von Analgetika bzw. Triptanen mit prokinetisch wirksamen Antiemetika ab: eine Wirkverstärkung über eine beschleunigte und möglicherweise auch verbesserte Resorption. Tatsächlich wurde diese Hypothese nur in wenigen, überwiegend kleinen Studien untersucht mit ernüchternden Ergebnissen. In einem Cochrane Review konnte für die Kombination von Acetylsalicylsäure und Metoclopramid eine bessere Wirkung auf die Migränebegleitsymptome Übelkeit und Erbrechen nachgewiesen werden (89). Bei i. v.-Gabe scheint Metoclopramid darüber

hinaus eine eigenständige analgetische Wirkung bei Migräne zu besitzen; Domperidon, in der Prodromalphase der Migräne eingenommen, verringerte in 2 Studien das Auftreten einer nachfolgenden Kopfschmerzphase der Migräne (90, 91). Die Einzeldosis von Domperidon beträgt 10 mg. Die Tageshöchstdosis beträgt 30 mg.

In einer randomisierten, offenen Studie war eine Kombination von 900 mg Acetylsalicylsäure mit Metoclopramid 10 mg oral (n = 7) wirksamer als Acetylsalicylsäure allein (n = 8) (92). 50 mg Sumatriptan plus Metoclopramid 10 mg oral waren in einer doppelblinden Cross-over-Studie (n = 16) wirksamer als Sumatriptan 50 mg allein (67). In einer umfangreicheren Untersuchung (n = 118, Cross-over-Design) war eine lösliche Fixkombination aus 650 mg Acetylsalicylsäure und Metoclopramid 10 mg zwar Placebo, aber nicht Acetylsalicylsäure als Monotherapie hinsichtlich der Reduktion von Schmerzen überlegen (93). Ein ähnliches Ergebnis fand sich auch für Domperidon. In einer placebokontrollierten Studie im Cross-over-Design (n = 46) war die Kombination von Paracetamol mit Domperidon hinsichtlich der Schmerzreduktion Paracetamol als Monotherapie nicht überlegen (94). Entsprechend kommt 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 substantiell verbessert, die zusätzliche Gabe von Metoclopramid jedoch keinen zusätzlichen Effekt auf den Schmerz hat (95).

Zur Wirksamkeit von Metoclopramid 10–20 mg i. v. in der Akuttherapie der Migräne wurden zahlreiche Fallserien oder Vergleichsstudien mit anderen Substanzen ohne Placebokontrolle durchgeführt, die durchweg zu positiven Ergebnissen kamen (96–100). Placebokontrollierte Studien kamen jedoch zu widersprüchlichen Resultaten (101). In einer Studie (n = 50) war Metoclopramid 10 mg i. v. Placebo überlegen (102), in einer anderen Studie (n = 40) sowohl Placebo als auch Ibuprofen 600 mg oral (103). Hingegen war Metoclopramid 10 mg i. v. in einer Vergleichsstudie (n = 70) gegen Prochlorperazin und Placebo Letzterem ebenso wenig überlegen (104) wie in einer Vergleichsstudie (n = 113) gegen Magnesiumsulfat und Placebo (105). Auch Metoclopramid 10 mg i. m. war in einem Vergleich gegen Prochlorperazin und Placebo (n = 86) nicht besser wirksam als Placebo (106). In einer Vergleichsstudie war Metoclopramid bis zu 4 x 10 mg i. v. in den ersten beiden Stunden ähnlich wirksam wie 6 mg Sumatriptan s. c. (97). Dennoch kommt eine Metaanalyse aus dem Jahr 2004 insgesamt zu dem Schluss, dass Metoclopramid i. v. eine Therapieoption für die akute Migräneattacke in der Notfallsituation darstellt (107). Metoclopramid ist in Deutschland zugelassen für die symptomatische Behandlung von Übelkeit und Erbrechen, die durch akute Migräne hervorgerufen werden. Es kann mit oralen Schmerzmitteln verwendet werden, um die Resorption bei akuter Migräne zu fördern.

In einer kontrollierten Studie (n = 330) wurden Valproat 1000 mg vs. Metoclopramid 10 mg vs. Ketorolac 30 mg, jeweils intravenös appliziert, in der Notfallbehandlung der akuten Migräneattacke verglichen (108). Metoclopramid zeigte dabei eine signifikante Überlegenheit gegenüber beiden Vergleichssubstanzen für mehrere Endpunkte. Valproat war in der Notfallbehandlung weniger wirksam als Metoclopramid oder Ketorolac.

Die intravenöse Rehydrierung nach starkem Erbrechen durch Gabe von Flüssigkeit wird häufig in Notfallsituationen durchgeführt. In einer Post-hoc-Analyse wurden der Kurzzeiteffekt (1 Stunde) und

der Langzeiteffekt (24 Stunden) zwischen Patienten mit (n = 112) und ohne Rehydrierung (n = 458) bei Gabe von Metoclopramid verglichen. Die zusätzliche Rehydrierung führte nicht zu einer Verbesserung der Schmerzparameter bei Patienten mit akuter Migräneattacke, die mit Metoclopramid behandelt wurden (109). Eine Rehydrierung kann allerdings bei erheblichem Flüssigkeitsverlust durch wiederholtes Erbrechen notwendig werden.

In einer kleinen doppelblinden, placebokontrollierten Studie im Cross-over-Design (n = 19) konnte gezeigt werden, dass durch die Einnahme von Domperidon 30 mg oral in der Prodromalphase der Migräneattacke das Auftreten von Migränekopfschmerzen im Vergleich zu Placebo deutlich verringert werden konnte (90). Der gleiche Autor konnte diesen Effekt in einer späteren doppelblinden Cross-over-Studie ohne Placebokontrolle (n = 19) für Domperidon in den Dosierungen 20, 30 bzw. 40 mg oral reproduzieren (91). Beachtet werden sollte, dass Domperidon nur für Einzelgaben von 10 mg zugelassen ist und die Tageshöchstosis 30 mg nicht überschreiten darf.

Für das Antiemetikum Dimenhydrinat liegen nur kleine Studien vor. Es wird bevorzugt bei Übelkeit in Verbindung mit Schwindel und Gleichgewichtsstörungen oder wenn ein leicht sedierender Effekt angestrebt wird, eingesetzt (110–114). Dimenhydrinat ist ein Salz aus Diphenhydramin und 8-Chlortheophyllin. Es hat sich in einer kontrollierten Studie bei zusätzlicher Gabe in der akuten Migräneattacke als nicht signifikant wirksam zur Behandlung der Übelkeit erwiesen (115).

## 2.4 Analgetika

### Empfehlungen

- Analgetika wie Acetylsalicylsäure, nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) und Kombinationen von Analgetika mit Koffein sind bei der Behandlung von akuten Migräneattacken wirksam.
- Am besten belegt ist die Wirkung für Acetylsalicylsäure und Ibuprofen.
- Leichtere und mittelstarke Migräneattacken sollten zunächst mit diesen Substanzen behandelt werden. Sie wirken auch bei einem Teil der Patienten mit schweren Migräneattacken.
- Die Wirksamkeit der Medikamente zur Therapie akuter Migräneattacken inklusive der Triptane ist höher, wenn diese früh in der Kopfschmerzphase eingenommen werden.
- Opioid-Analgetika sollen in der Therapie akuter Migräneattacken nicht verwendet werden.
- Die Schwelle für die Entstehung von Kopfschmerzen durch Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln liegt für Triptane und Kombinationsanalgetika bei  $\geq 10$  Einnahmetagen/Monat und für Monoanalgetika bei  $\geq 15$  Einnahmetagen/Monat.

Etwa 80 % aller Patienten behandeln Kopfschmerzen mit (überwiegend verschreibungsfreien) Analgetika (116). Tab. 4 gibt einen Überblick über die aktuell empfohlenen Analgetika, NSAR und Coxibe zur Behandlung der akuten Migräneattacke.

Tabelle 4: Analgetika/NSAR/COX-2-Inhibitoren mit nachgewiesener Wirksamkeit zur Akutbehandlung von Migräneattacken. Reihenfolge mit abnehmender Evidenz

Wirkstoff oder Wirkstoffkombination	Kommentar
<b>Acetylsalicylsäure (ASS) (p. o.)</b> Einzeldosis: 900–1000 mg	ASS mit und ohne Metoclopramid
<b>Acetylsalicylsäure (ASS) (i. v.)</b> Einzeldosis: 1000 mg	i. v. Notfallmedikation mit und ohne Metoclopramid
<b>Ibuprofen (p. o.)</b> Einzeldosis: 200 mg, 400 mg und 600 mg	200 mg schwächer wirksam als 400 mg; flache Dosis-Wirkungs-Kurve zwischen 400 und 600 mg Ibuprofen
<b>Phenazon</b> Einzeldosis: 1000 mg	kann bei Patienten mit Kontraindikationen für NSAR eingesetzt werden
<b>Diclofenac-Kalium (p. o.)</b> Einzeldosis: 50 mg und 100 mg	sehr flache Dosis-Wirkungs-Kurve zwischen 50 und 100 mg Diclofenac-Kalium
<b>Acetylsalicylsäure (250 oder 265 mg) + Paracetamol (200 oder 265 mg) + Koffein (50 oder 65 mg)</b> Einzeldosis: 2 Tabletten der fixen Kombination	In Studien ist die Kombination wirksamer als die Einzelsubstanzen. Schwelle für die Entstehung von Medikamentenübergebrauchs-Kopfschmerz bei $\geq 10$ Einnahmetagen/Monat (Monoanalgetika $\geq 15$ Einnahmetagen/Monat)
<b>Diclofenac-Natrium (p. o.)</b> Einzeldosis: 50 mg, 100 mg	widersprüchliche Ergebnisse zur Wirksamkeit für 100 mg Diclofenac-Natrium
<b>Metamizol (p. o.)</b> Einzeldosis: 1000 mg	Zur Behandlung von starken Schmerzen, wenn andere analgetische Maßnahmen nicht geeignet sind
<b>Metamizol (i. v.)</b> Einzeldosis: 1000 mg	i. v. Notfallmedikation mit und ohne Metoclopramid
<b>Paracetamol (p. o.)</b> Einzeldosis: 1000 mg	für 500 mg Paracetamol keine belastbare Evidenz der Wirksamkeit
<b>Naproxen (p. o.)</b> Einzeldosis: 500 oder 825 mg	Vergleich vs. Placebo nur in drei kleineren, älteren RCTs
<b>Celecoxib lösliche Form (p. o.)</b> Einzeldosis: 120 mg	2 RCTs

RCT = Randomized Controlled Trial

Analgetika liegen in verschiedenen Formulierungen vor. Die dadurch bedingten pharmakokinetischen Profile können die therapeutische Effektivität beeinflussen. Brausetabletten führen mit einem schon außerhalb des Magens gelösten Wirkstoff zu einer schnelleren Resorption, schnelleren Schmerzreduktion und Funktionsherstellung. Da keine punktuell hohe Wirkstoffkonzentration an der Magenschleimhaut auftritt, besteht zudem eine höhere Verträglichkeit. Entsprechende Formulierungen sollten daher bevorzugt werden (117).

Ein Cochrane Review untersuchte die Wirksamkeit von Acetylsalicylsäure allein oder in Kombination mit einem Antiemetikum in der Akuttherapie der Migräne (118). Für die Einzeldosis von 500 mg ASS liegt keine Studie für eine Wirksamkeit in der Behandlung der Migräne vor. In 13 Studien (n = 4222) wurden ASS 900 mg oder ASS 1000 mg allein oder in Kombination mit Metoclopramid 10 mg mit Placebo oder aktiven Vergleichssubstanzen, insbesondere Sumatriptan 50 mg oder 100 mg, verglichen. Die NNT für 2 Stunden Schmerzfremheit betrug 6,6 für Acetylsalicylsäure 1000 mg als Monotherapie und 6,2 in Kombination mit Metoclopramid. Sumatriptan 50 mg zeigte keine signifikant bessere Wirkung. Sumatriptan 100 mg war der Kombination Acetylsalicylsäure mit Metoclopramid für 2 Stunden Schmerzfremheit signifikant überlegen. Acetylsalicylsäure bestätigt sich als effektiv in der Migräneakuttherapie, ähnlich wie Sumatriptan 50 mg oder 100 mg. Die Wirksamkeit der i. v.-Formulierung von 1000 mg Lysin-Acetylsalicylat (54) bzw. von 900 mg in Kombination mit 10 mg Metoclopramid (119) zur Behandlung schwerer Migräneattacken wurde in placebokontrollierten, randomisierten Studien nachgewiesen.

Auch Ibuprofen wurde in einem Cochrane Review hinsichtlich der Wirksamkeit in der akuten Migräneattacke allein oder in Kombination mit Antiemetika bewertet (120). Neun Studien (n = 4373 Attacken) verglichen Ibuprofen mit Placebo oder anderen aktiven Wirkstoffen. Die NNT für 2 Stunden Kopfschmerzbesserung für Ibuprofen 400 mg vs. Placebo betrug 7,2. Ibuprofen führt etwa bei der Hälfte der Patienten zur Schmerzlinderung, jedoch nur in einer Minorität zur kompletten Freiheit von Schmerz und Begleitsymptomen. Lösliche Formen führen zu einer schnelleren Schmerzlinderung. In einer umfangreichen RCT war kein signifikanter Unterschied zwischen den Dosierungen von 200 mg, 400 mg und 600 mg Ibuprofen im primären Endpunkt Schmerzreduktion 2 Stunden nach Einnahme der Prüfmedikation festzustellen (121). Für die Dosierungen von 800 mg und 1200 mg Ibuprofen liegen lediglich ältere Studien vor (122, 123), die den heutigen Anforderungen an eine RCT nicht genügen. Für Ibuprofen-Lysinat, ein auch in der Selbstmedikation häufig verwendeter Wirkstoff, liegen keine Kopfschmerz- oder Migränestudien vor.

In einem systematischen Cochrane-Review wurden der Einsatz von Paracetamol und Ibuprofen bei speziellen Schmerzsituationen verglichen, einschließlich Migräne und Kopfschmerz vom Spannungstyp. Ibuprofen war im Mittelwertvergleich konsistent Paracetamol überlegen (124). Da keines der Medikamente für jeden Patienten wirksam ist, werden beide benötigt. Die häufige Praxis, Paracetamol als erstes Analgetikum einzusetzen, wird durch die Daten nicht gestützt, die Wirksamkeit von Paracetamol ist nicht ausreichend belegt (124). In einem Cochrane-Review wurde die Wirksamkeit von Paracetamol alleine oder in Kombination mit einem Antiemetikum in der Akuttherapie der Migräne analysiert (125). 11 Studien (n = 2942) verglichen Paracetamol 1000 mg alleine oder in Kombination mit einem Antiemetikum, mit Placebo oder einer aktiven Vergleichssubstanz. Die NNT für 2-Stunden-Schmerzfremheit betrug 12. Die NNT von Paracetamol ist höher als die bei anderen Analgetika. Es sollte daher nur bei Kontraindikationen oder Unverträglichkeit von Acetylsalicylsäure oder anderen NSARs in der Akuttherapie der Migräne erwogen werden. In einer kleineren RCT war 1000 mg Paracetamol i. v. einer Placebobehandlung nicht überlegen (126) und sollte daher nicht zur Attackenbehandlung eingesetzt werden.

In der Selbstmedikation finden sich nach einer umfangreichen Studie (n = 1021) drei wesentliche Subgruppen von Kopfschmerzpatienten (127). 48,8 % der Patienten mit Selbstmedikation zeigen ein

relativ junges Alter, leiden meist an Migräne und weisen die geringste Häufigkeit von Medikamenten-übergebrauchs-Kopfschmerz (MOH) auf. 29,5% umfassen ältere Patienten, hauptsächlich ohne Migränekopfschmerzen. 21,7% der Patienten bilden eine Subgruppe mit hoher Beeinträchtigung durch die Kopfschmerzen, Schmerzen zusätzlich in mehreren Körperregionen und einen Anteil von Medikamentenübergebrauchs-Kopfschmerz von 73 % (127). Die Daten verdeutlichen, dass Ergebnisse von Studien im Rahmen der Selbstmedikation nicht direkt auf die spezifische Indikation Migräne übertragen werden können

Die fixe Kombination aus 250 mg ASS, 200 oder 250 mg Paracetamol und 50 oder 65 mg Coffein (APC) wurde in verschiedenen Studien (128–131) untersucht. Die Wirksamkeit gegenüber Placebo zeigt sich auch in einer Metaanalyse der verfügbaren Studien (47). Es wurden 7 Studien mit 3306 Teilnehmern eingeschlossen und 2147 Patienten mit APC und 1159 mit Placebo behandelt. Beim primären Wirksamkeitsziel, der Schmerzfreiheit nach 2 Stunden, war APC gegenüber Placebo überlegen (19,6% gegenüber 9,0%, RR 2,2, 95 % KI 1,4–3,3). Beim ko-primären Wirksamkeitsergebnis, der Schmerzlinderung nach 2 Stunden, war APC gegenüber Placebo ebenfalls überlegen (54,3% vs. 31,2 %, RR 1,7, 95 % KI 1,6–1,9). Unerwünschte Ereignisse traten in der APC-Gruppe häufiger auf als in der Placebogruppe (10,9% gegenüber 7,8%, RR 1,7, 95 % KI 1,3–2,2). Eine in Deutschland durchgeführte Studie (128) schloss nur Patienten ein, die Selbstmedikation mit Schmerzmitteln bereits durchgeführt haben und damit zufrieden waren. Auf eine spezifische Kopfschmerzdiagnosestellung als Einschlusskriterium wie z. B. Migräne wurde verzichtet. Behandelt wurden Kopfschmerzen, die anhand der Tagebücher klassifiziert wurden und die im Bereich der Selbstmedikation vorher zufriedenstellend von den Patienten behandelt werden konnten. Ausgeschlossen wurden Patienten, die vorher ihre Kopfschmerzen mit verschreibungspflichtigen Medikamenten behandelten. Einige Studien beschreiben ein leicht erhöhtes Risiko für Medikamentenübergebrauchs-Kopfschmerz (132–141) bei Anwendung von Kombinationsanalgetika.

Kombinationsanalgetika mit fixen Dosierungen zielen auf eine höhere Analgesie als die Einzelwirkstoffe. Es ist nicht geklärt, ob orale Kombinationen nur additive oder auch synergistische Effekte haben. Moore et al. haben verfügbare Studien hinsichtlich dieser möglichen Effekte analysiert (142). Für die Behandlung der akuten Migräneattacke konnten additive Effekte für Sumatriptan plus Naproxen gefunden werden. Evidenz für synergistische Effekte anderer Kombinationen fanden sich nicht.

Nachgewiesen sind die Wirksamkeit bei der Kopfschmerzlinderung und Verbesserung der Begleitsymptomatik (wie Lärm- und Lichtempfindlichkeit, Übelkeit und Erbrechen) sowie ihre höhere Wirksamkeit gegenüber 400 mg Ibuprofen (130) und gegenüber 50 mg Sumatriptan (129). Die fixe Kombination von 500 mg ASS, 400 mg Paracetamol und 100 mg Koffein war einer Kombination aus 500 mg ASS und 400 mg Paracetamol sowie einer Monotherapie mit 100 mg Koffein überlegen (128). 2 Post-hoc-Analysen berichten von der Wirksamkeit unter den dargestellten Voraussetzungen der fixen Dreierkombination bei Patienten mit schweren Migräneattacken (143, 144), eine auch bei Patientinnen mit menstruationsassoziierten Migräne (145).

Für Ketoprofen ist die Datenlage limitiert. Für die peroralen Formulierungen von 50 mg, 100 mg und 200 mg liegt keine RCT vor. Für die i.m. Formulierung von 100 mg liegt nur eine ältere, sehr kleine



Studie ohne Placebokontrolle vor (146), für 25 mg Dexketoprofen p. o. nur eine offene, unkontrollierte Studie (147). Eine neuere RCT zeigt, dass eine im deutschsprachigen Raum nicht erhältliche „Dual-Release“-Formulierung mit 75 bzw. 150 mg Ketoprofen in der Akuttherapie der Migräne wirksam ist (148).

Metamizol (Novaminsulfon) 1000 mg oral zeigte sich in einer placebokontrollierten Studie in der Behandlung der akuten Migräneattacke als wirksam (149). Die i. v.-Formulierung von 1000 mg Metamizol bewertet ein Cochrane-Review auf Basis weniger klinischer Studien als wirksam bei Migräne und episodischem Kopfschmerz vom Spannungstyp (150). In einer kontrollierten Studie erwiesen sich 1000 mg Phenazon zur Behandlung einer akuten Migräneattacke als wirksam (151).

Ein Cochrane-Review von Naproxen in Dosierungen von 275 mg, 500 mg oder 825 mg allein oder mit zusätzlichem Antiemetikum zeigte eine statistische Überlegenheit von Naproxen im Vergleich zu Placebo. Die hohe NNT von 11 für Schmerzfreiheit nach 2 Stunden widerspricht einer klinisch bedeutsamen Wirksamkeit. Für die verschreibungsfreien Dosierungen von 200–250 mg Naproxen liegen keine RCTs vor, sodass ein Wirkungsnachweis hierfür fehlt.

Ein aktualisierter Cochrane-Review analysierte die Wirksamkeit von Diclofenac mit oder ohne Antiemetikum in der Attackentherapie der Migräne (152). In den letzten Jahren wurden neue Zubereitungen (Kaliumsalz, Wasserlöslichkeit, Tropfenform) zur beschleunigten Resorption verfügbar. Für eine einzelne Dosis von 50 mg Diclofenac-Kalium errechnete sich eine NNT von 6,2 für Schmerzfreiheit nach 2 Stunden. Orales Diclofenac-Kalium 50 mg ist hinsichtlich der Wirksamkeit in der Migränetherapie belegt, jedoch nur eine Minorität der Patienten erreicht bei Einzeldosierung eine Schmerzfreiheit über 24 Stunden, wiederholte Gaben können daher notwendig sein.

Diclofenac-Kalium ist für die Behandlung der Kopfschmerzphase bei Migräneanfällen mit und ohne Aura zugelassen. Der Wirkstoff liegt auch in Tropfenform vor, wodurch Resorption und Verträglichkeit begünstigt werden können. Die Wirkung ist für die orale Anwendung von 50 mg in einer kontrollierten Studie belegt (153). Zu Diclofenac-Kalium wurden für die Dosierungen 12,5 und 25 mg keine RCTs zur Migränebehandlung durchgeführt. In 2 RCTs erwies sich Diclofenac-Kalium in Dosierungen von 50 und 100 mg als wirksam.

Zu Diclofenac-Natrium liegen für die Dosierung 100 mg widersprüchliche Ergebnisse vor, wobei eine ältere Studie Diclofenac-Natrium in Dosierungen von 50 und 100 mg als wirksam einstufte (154). In einer neueren RCT waren 100 mg Diclofenac-Natrium nur in der Kombination mit 100 mg Koffein wirksam, nicht aber als Monotherapie (155). Für 75 mg Diclofenac-Natrium als i. m.-Formulierung liegen lediglich eine offene (156) und eine verblindete, aber nicht placebokontrollierte Studie vor (157).

Für folgende Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen liegen keine RCTs zur Akuttherapie der Migräne vor: ASS + Vitamin C, ASS + Coffein, Aceclofenac, Acemetacin, Etoricoxib, Ibuprofen-Lysin, Indometacin, Meloxicam, Paracetamol + Coffein, Parecoxib, Piroxicam, Propyphenazon und Tiaprofensäure.

Die Wirksamkeit der aktuell im deutschsprachigen Raum verfügbaren selektiven COX-2-Hemmer Etoricoxib und Parecoxib ist nicht kontrolliert untersucht. Zur Therapie der akuten Migräneattacken

mit diesen Coxiben wurden keine RCTs durchgeführt. Für die orale lösliche Form von Celecoxib gibt es einen Wirknachweis aus 2 placebokontrollierten Studien (158–160). Diese Form von Celecoxib ist in Deutschland noch nicht verfügbar (Stand Sommer 2022).

## 2.5 Lasmiditan und Rimegepant zur Therapie der Migräneattacke (in Deutschland im Dezember 2022 zugelassen, aber noch nicht verfügbar)

### Empfehlungen

- Lasmiditan ist bei der Behandlung akuter Migräneattacken wirksamer als Placebo.
- Lasmiditan kann eingesetzt werden, wenn Kontraindikationen gegen den Einsatz von Triptanen bestehen.
- Lasmiditan wirkt sowohl zentral als auch peripher und verursacht keine Vasokonstriktion.
- Lasmiditan ist ein Agonist am 5-HT<sub>1F</sub>-Rezeptor und kann zu zentralen Nebenwirkungen führen, unter anderem Benommenheit, Müdigkeit und Schwindel. Bis 8 Stunden nach der Einnahme von Lasmiditan darf kein Kraftfahrzeug geführt werden und es dürfen keine Aktivitäten erfolgen, die eine erhöhte Aufmerksamkeit erfordern.
- Rimegepant, ein CGRP-Rezeptorantagonist, ist bei der Behandlung akuter Migräneattacken wirksamer als Placebo. Vergleichsstudien zu den Triptanen liegen bisher nicht vor.
- Rimegepant zeigt bei der Behandlung akuter Migräneattacken eine gute Verträglichkeit. Rimegepant hat keine vasokonstriktiven Eigenschaften.
- Rimegepant kann eingesetzt werden bei Patienten, bei denen Analgetika oder Triptane nicht wirksam sind oder nicht vertragen werden.

Tabelle 5: Lasmiditan und Rimegepant mit nachgewiesener Wirksamkeit zur Akutbehandlung von Migräneattacken

Wirkstoff oder Wirkstoffkombination	Kommentar
<b>Lasmiditan (per os)</b> Einzeldosis: 50 mg, 100 mg, 200 mg	Standarddosis 100 mg, zentrale Nebenwirkungen beachten, in seltenen Fällen Serotoninsyndrom, Bradykardie und vorübergehender Blutdruckanstieg Stand September 2022: in D zugelassen, aber noch nicht erhältlich
<b>Rimegepant (per os)</b> Einzeldosis: 75 mg	Standarddosis 75 mg, Gegenanzeigen: stark eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion, Anwendung von starken CYP3A4-Hemmern Stand September 2022: in D zugelassen, aber noch nicht erhältlich

## 2.5.1 Lasmiditan

Die vaskulären Kontraindikationen für Triptane machten es notwendig, neue Migränemedikamente ohne die durch den 5-HT<sub>1B</sub>-Rezeptor vermittelten vasokonstriktiven Eigenschaften zu entwickeln. Ein therapeutisches Zielmolekül war der 5-HT<sub>1F</sub>-Rezeptor. Dieser Rezeptor findet sich im Trigeminusganglion und im kaudalen Trigeminuskern (161, 162). 5-HT<sub>1F</sub>-Agonisten hemmen in präklinischen Modellen die durale Plasma-Protein-Extravasation und die c-Fos-Induktion im Nucleus caudalis des N. Trigeminus nach Stimulation des Ganglion trigeminale (163). Lasmiditan ist ein hochaffiner und hochselektiver Serotonin-(5-HT) 5-HT<sub>1F</sub>-Rezeptor-Agonist (164), der zur Behandlung akuter Migräneanfälle entwickelt wurde (161).

### 2.5.1.1 Lasmiditan: Phase-III-Studien

Für die erste doppelblinde Phase-III-Studie wurden 2231 Migränapatienten ausschließlich in den USA rekrutiert. Die Sicherheitspopulation umfasste 1856 Patienten (165). Die Patienten behandelten eine Attacke von mäßiger oder hoher Intensität nach dem Zufallsprinzip mit Lasmiditan 200 mg, Lasmiditan 100 mg oder Placebo. Die Studie hatte keine aktive Vergleichssubstanz. Die Patienten mussten angeben, welches Begleitsymptom der Migräneattacke für sie am meisten belastend war (most bothersome symptom = MBS). Das war in den meisten Fällen die Lichtempfindlichkeit. Der primäre Endpunkt, Schmerzfreiheit nach 2 Stunden, wurde für Lasmiditan 200 mg bei 32,2 % erreicht, durch Placebo bei 15,3 % (Odds Ratio 2,6, 95 % KI 2,0–3,6,  $p < 0,001$ ). Die entsprechenden Zahlen für die 100-mg-Dosis von Lasmiditan betragen 28,2 % im Vergleich zu 15,3 % (OR 2,2, 95 % KI 1,6–3,0,  $p < 0,001$ ). Die Kupierung des MBS der Migräneattacke erreichte mit 200 mg Lasmiditan 40,7 % der Patienten, mit 100 mg Lasmiditan 40,9 % und mit Placebo 29,5 % (OR für 200 mg vs. Placebo 1,6, 95 % KI 1,3–2,1,  $p < 0,001$ ; OR für 100 mg vs. Placebo 1,7, 95 % KI 1,3–2,2,  $p < 0,001$ ).

Bei der zweiten Phase-III-Studie handelte es sich um eine prospektive, doppelblinde, multizentrische Studie, in der Patienten mit Migräne mit und ohne Aura aus den USA, UK und Deutschland mit oralem Lasmiditan 200 mg, 100 mg, 50 mg oder Placebo behandelt wurden (166). Die Studie hatte zwei primäre Endpunkte: den Anteil der Patienten, die 2 Stunden nach der Verabreichung der Studienmedikation schmerzfrei waren und frei von dem Begleitsymptom der Attacke, das am lästigsten war.

Für die Studie wurden 3005 Patienten rekrutiert und 2583 behandelt. 1938 Patienten erhielten Lasmiditan (200 mg,  $n = 528$ ; 100 mg,  $n = 532$ ; 50 mg,  $n = 556$ ) und 540 Placebo. Die Patienten waren im Durchschnitt 42 Jahre alt und 84 % waren weiblich. Ca. 80 % hatten mindestens einen kardio-vaskulären Risikofaktor. Die Rate der Patienten, die nach 2 Stunden schmerzfrei waren, betrug 21,3 % für Placebo, 38,8 % für Lasmiditan 200 mg (OR 2,3, 95 % KI 1,8–3,1,  $p < 0,001$ ), 31,4 % für 100 mg Lasmiditan (OR 1,7, 95 % KI 1,3–2,2,  $p < 0,001$ ) und 28,6 % für 50 mg Lasmiditan (OR 1,5, 95 % KI 1,1–1,9,  $p = 0,003$ ). Das am meisten störende Begleitsymptom der Migräneattacke war nach 2 Stunden bei 33,5 % unter Placebo, bei 48,7 % unter Lasmiditan 200 mg (OR 1,9, 95 % KI 1,4–2,4,  $p < 0,001$ ), bei 44,2 % unter Lasmiditan 100 mg (OR 1,6, 95 % KI 1,2–2,0,  $p < 0,001$ ) und bei 40,8 % unter 50 mg Lasmiditan (OR 1,4, 95 % KI 1,1–1,8,  $p = 0,009$ ) abgeklungen.

Zusammenfassend zeigte sich, dass Lasmiditan in den beiden Phase-III-Studien bei Behandlung einer akuten Migräneattacke in einer Dosierung zwischen 50 mg und 200 mg wirksam war (Tabelle 6). Die Nebenwirkungen weisen auf einen zentralen Wirkmechanismus hin.

Tabelle 6: Prozentsatz der Patienten, die nach 2 Stunden schmerzfrei waren

	Lasmiditan			Placebo
	50 mg	100 mg	200 mg	
Kuca et al. (165)		28,2 %	32,2 %	15,3 %
Goadsby et al. (166)	28,6 %	31,4 %	38,8 %	21,3 %
Ashina et al. (167)		25,8 %	29,3 %	8,4 %

Die CENTURION-Studie untersuchte die Wirksamkeit und die Konsistenz des Ansprechens auf 100 oder 200 mg Lasmiditan bei der Behandlung von Migräne über 4 akute Attacken hinweg im Vergleich zu 2 Kontrollgruppen, die bei 3 von 4 Attacken Placebo und nur in der 3. oder 4. Attacke 50 mg Lasmiditan erhielten (168). Die primären Endpunkte der Studie waren Schmerzfreiheit nach 2 Stunden (1. Attacke) und Schmerzfreiheit nach 2 Stunden bei  $\geq 2/3$  Attacken. 1471 Patienten behandelten  $\geq 1$  Migräneanfall mit Lasmiditan. Beide primären Endpunkte wurden für Lasmiditan 100 mg und 200 mg erreicht ( $p < 0,001$ ). Die Ergebnisse zeigten ein konsistentes Ansprechen von Lasmiditan über mehrere Migräneanfälle hinweg. In einer Subgruppenanalyse wurde die Wirksamkeit von Lasmiditan bei Patienten untersucht, die zuvor unzureichend auf eine Therapie mit Triptanen ansprachen (169). In die Subgruppe gingen auch Patienten ein, die Unverträglichkeiten gezeigt hatten oder eine Kontraindikation gegen Triptane hatten. Die Ergebnisse bezüglich Schmerzfreiheit nach 2 Stunden waren bei Triptan-Nonrespondern und Triptan-Respondern vergleichbar. Hier muss kritisch angemerkt werden, dass das Nichtansprechen auf eine Gabe von Triptanen nicht prospektiv erfasst wurde. Lasmiditan war in einer Post-hoc-Analyse auch bei perimenstruellen Migräneattacken wirksam (170)

Eine Metaanalyse wertete 4 Studien zur Therapie akuter Migräneattacken mit Lasmiditan aus (171). Die Anwendung von Lasmiditan war mit einem signifikant höheren Prozentsatz von Patienten mit Schmerzfreiheit (OR 2,02; 95 % KI 1,72–2,39;  $p < 0,00001$ ), anhaltender Schmerzfreiheit (OR, 1,93; 95 % KI, 1,55–2,39;  $p < 0,00001$ ), geringerem Grad der klinischen Behinderung (OR, 1,36; 95 % KI, 1,20–1,55;  $p < 0,00001$ ), besserem Gesamteindruck der Patienten (OR, 1,88; 95 % KI, 1,69–2,10;  $p < 0,00001$ ) und signifikant geringerer Einsatz von Notfallmedikation (OR, 0,49; 95 % KI, 0,38–0,63;  $p < 0,00001$ ) im Vergleich zu Placebo verbunden. Die Subgruppenanalyse zeigte eine dosisabhängige Wirkung von Lasmiditan auf die Schmerzfreiheit, anhaltende Schmerzfreiheit, den Gesamteindruck des Patienten und das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen. In einer Analyse von 12 RCTs war die Wahrscheinlichkeit, sowohl Schmerzfreiheit als auch Schmerzlinderung nach 2 Stunden zu erreichen, mit Lasmiditan 200 mg höher als mit Rimegepant 75 mg. Die unerwünschten Wirkungen sind bei Lasmiditan hauptsächlich Schwindel, Müdigkeit, Parästhesie, und Sedierung. Übelkeit ist die häufigste unerwünschte Wirkung von Rimegepant (172).

### 2.5.1.2 Verträglichkeit von Lasmiditan

Unerwünschte Wirkungen treten dosisabhängig auf und weisen darauf hin, dass Lasmiditan die Blut-Hirn-Schranke überwindet und einen zentralen Angriffspunkt hat. In einer Metaanalyse von 4 Studien wurde das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Lasmiditan ausgewertet (171). Das Auftreten der Nebenwirkungen wurde zwischen Lasmiditan (n = 3416) und Placebo (n = 3469) verglichen. Für Schwindel als Nebenwirkung ergab eine OR von 6,54 (95 % KI, 4,24–10,07;  $p < 0,00001$ ), für Parästhesien ergab sich eine OR von 4,28 (95 % KI, 2,97–6,17;  $p < 0,00001$ ) und für Müdigkeit ergab eine OR von 5,67 (95 % KI, 3,78–8,52;  $p < 0,00001$ ).

Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (AEs) waren unter Lasmiditan im Vergleich zu Placebo in der ersten Phase-III-Studie Schwindel (16,3 % und 12,5 % vs. 3,4 %), Parästhesien (7,9 % und 5,7 % vs. 2,1 %), Übelkeit (5,3 % und 3,0 % vs. 1,9 %), Müdigkeit (3,1 % und 4,1 % vs. 0,3 %) und Lethargie (2,5 % und 1,9 % vs. 0,3 %) (165). In der zweiten Phase-III-Studie wurden dieselben Nebenwirkungen beobachtet und es zeigte sich eine gewisse Dosisabhängigkeit (166).

In der CENTURION-Studie behandelten 1471 Patienten 4494 Migräneattacken (173). Die Inzidenzen von behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SAEs) waren: Placebo, n = 2 (0,4 %); Lasmiditan 100 mg, n = 1 (0,2 %); Lasmiditan 200 mg, n = 2 (0,4 %). Die häufigsten behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse unter Lasmiditan waren Schwindel, Parästhesien, Müdigkeit, Übelkeit, Schwindel und Somnolenz. Die meisten Nebenwirkungen waren leicht oder mittelschwer. Die Inzidenz der Nebenwirkungen war während der ersten Attacke am höchsten und nahm während der nachfolgenden Attacken ab.

### 2.5.1.3 Kardiovaskuläre Sicherheit von Lasmiditan

Aus pharmakologischer Sicht sind keine Wirkungen von Lasmiditan an den Koronararterien zu erwarten (174). Beide Phase-III-Studien zur Therapie akuter Migräneattacken mit Lasmiditan schlossen Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren ein. In die SPARTAN-Studien konnten Patienten mit koronarer Herzkrankheit, Herzrhythmusstörungen oder schlecht eingestellter Hypertonie eingeschlossen werden. In der gepoolten Analyse beider Studien wiesen 3500 Patienten (78,8 %) mindestens 1 kardiovaskulären Risikofaktor und 1833 Patienten (41,3 %) 2 oder mehr vaskuläre Risikofaktoren zu Studienbeginn auf (175). Bei Lasmiditan (n = 30, 0,9 %) und Placebo (n = 5, 0,4 %) gab es nur wenige kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse (AE). Die am häufigsten berichteten AEs waren Herzklopfen, Tachykardie und erhöhte Herzfrequenz. In Anbetracht der Wirkungsweise von Lasmiditan wären vaskuläre Nebenwirkungen auch nicht zu erwarten.

### 2.5.1.4 Langzeitwirksamkeit und -verträglichkeit von Lasmiditan

In der prospektiven, randomisierten, offenen GLADIATOR-Studie wurde Patienten, die eine der beiden Phase-III-Studien abgeschlossen hatten, angeboten, sich nach dem Zufallsprinzip weiter mit Lasmiditan 100 mg oder 200 mg behandeln zu lassen (176). Die Studiendauer betrug 1 Jahr. Die Patienten wurden gebeten, Lasmiditan bei jeder Migräneattacke mit mindestens mittelschweren Kopfschmerzen als Erstbehandlung einzusetzen. Die Ergebnisse wurden zu Studienbeginn und in vordefinierten Zeitintervallen von bis zu 48 Stunden mit Hilfe elektronischer Tagebücher erhoben.

Zum Zeitpunkt der veröffentlichten Zwischenanalyse hatten 1978 Patienten mindestens eine Dosis Lasmiditan eingenommen. 19.058 behandelte Migräneanfälle wurden erfasst und analysiert. Zu den bei der Behandlung auftretenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen zählten Schwindel (18,6%), Schläfrigkeit (8,5%) und Parästhesien (6,8%). Diese Häufigkeiten waren ähnlich hoch wie die Raten, die in den placebokontrollierten Studien beobachtet wurden. Es wurden keine behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse beobachtet. Über alle behandelten Migräneattacken hinweg wurde bei 26,9% der mit Lasmiditan 100 mg behandelten Attacken und bei 32,4% der mit Lasmiditan 200 mg behandelten Attacken Schmerzfreiheit nach 2 Stunden beobachtet. Die Zwischenergebnisse dieser offenen Langzeitstudie zeigten ähnliche Raten von 2-stündiger Schmerzfreiheit und unerwünschten Ereignissen wie die randomisierten, placebokontrollierten Studien.

Zusammengefasst ist Lasmiditan in der Therapie von akuten Migräneattacken wirksam. In indirekten Vergleichen ist es ähnlich wirksam wie die Triptane und besser wirksam als die Gepante (siehe Tabelle 7). Lasmiditan kann eingesetzt werden bei Patienten, bei denen NSARs nicht wirksam sind und die Kontraindikationen für Triptane haben. Limitierend sind die zentralen Nebenwirkungen.

Lasmiditan ist in Europa unter dem Markennamen Rayvow® zugelassen, in Deutschland aber im Dezember 2022 noch nicht erhältlich. Die empfohlene Initialdosis sind 100 mg. Kontraindikationen sind schwere Leberfunktionsstörung, Schwangerschaft und Stillzeit. Eine eingeschränkte Nierenfunktion ist keine Kontraindikation. Daten zur Wirkung und Verträglichkeit von Lasmiditan bei Kindern und Jugendlichen liegen nicht vor. Lasmiditan kann eine signifikante Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit verursachen. Eine placebokontrollierte Studie untersuchte in einem Fahrsimulator die Fahrleistung 90 Minuten nach Einnahme von Lasmiditan 50 mg, 100 mg, 200 mg, Alprazolam 1 mg und Placebo in einer randomisierten, doppelblinden, fünffach Cross-Over-Studie an 90 gesunden Freiwilligen (Durchschnittsalter 34,9 Jahre) (177). Die Fahrtüchtigkeit wurde anhand eines validierten Schwellenwerts bewertet, der in einer Population mit einer Blutalkoholkonzentration von 0,05% festgelegt wurde. Der primäre Endpunkt war die Fahrtüchtigkeit. Eine dosisabhängige Beeinträchtigung der computergestützten simulierten Fahrtüchtigkeit wurde bei allen Lasmiditan-Dosierungen 90 Minuten nach der Verabreichung festgestellt. Daher wird den Patienten empfohlen, mindestens 8 Stunden lang nach einer Lasmiditan-Dosis keine potenziell gefährlichen Tätigkeiten auszuüben, die völlige geistige Wachsamkeit erfordern, wie z. B. das Führen eines Kraftfahrzeugs oder die Bedienung von Maschinen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen serotonergen Arzneimitteln, z. B. selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRIs), trizyklische Antidepressiva (TCAs) oder Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer, kann es zu einem Serotoninsyndrom kommen.

### 2.5.2 Rimegepant zur Behandlung von Migräneattacken

Die Gepante sind kleine Moleküle (small molecules), die als Antagonisten am CGRP-Rezeptor wirken (178). Gepante der 1. Generation wurden wegen Leberwerterhöhungen nicht weiterentwickelt (179). Als Gepante der 2. Generation zur Akuttherapie der Migräne wurden und werden derzeit Rimegepant, Ubrogepant und Zavegepant untersucht. Für Rimegepant und Ubrogepant besteht für die Behandlung akuter Migräneattacken eine Zulassung in den USA durch die FDA und für

Rimegepant in Europa. Rimegepant ist in auch zur Prophylaxe der Migräne zugelassen. Atogepant – ein weiteres Gepant der 2. Generation wird derzeit nur für die Prophylaxe der Migräne untersucht. Es befindet sich in Europa im Zulassungsverfahren.

Für Rimegepant gibt es mehrere Phase-III-Studien. In einer Studie wurde je eine Migräneattacke bei Patienten mit 2 bis 8 Migräneattacken/Monat entweder mit 75 mg Rimegepant oder Placebo behandelt (180). Die primären Endpunkte waren die Schmerzfreiheit und die Abwesenheit des Symptoms, das am meisten belastend war (most bothersome symptom other than pain = MBS, z. B. Übelkeit, Erbrechen, Licht- oder Lärmempfindlichkeit), 2 Stunden nach der Einnahme der Studienmedikation. Insgesamt wurden 1186 Patienten randomisiert. In der Intention-to-treat-Analyse waren 2 Stunden nach Erhalt der Dosis 19,6 % der mit Rimegepant behandelten Patienten und 12,0 % der Patienten in der Placebogruppe schmerzfrei ( $p < 0,001$ ). Der Prozentsatz der Patienten, die 2 Stunden nach der Dosis von ihrem am meisten belastenden Symptom befreit waren, betrug 37,6 % in der Rimegepant-Gruppe und 25,2 % in der Placebogruppe. Eine zweite Studie untersuchte die Wirksamkeit einer 75-mg-Rimegepant-Schmelztablette (181). Die primären Endpunkte waren auch hier Schmerzfreiheit und Freiheit vom MBS nach 2 Stunden. Insgesamt wurden 1466 Teilnehmer randomisiert. Bezüglich der Schmerzfreiheit (21 % vs. 11 %,  $p < 0,0001$ ) und der Freiheit vom MBS (35 % vs. 27 %,  $p = 0,0009$ ) war Rimegepant gegenüber Placebo überlegen. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren in beiden Studien Übelkeit (Rimegepant  $n = 11$  [2 %]; Placebo  $n = 3$  [ $< 1$  %]) und Harnwegsinfektionen (Rimegepant  $n = 10$  [1 %]; Placebo  $n = 4$  [1 %]). Rimegepant wird gut vertragen. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Übelkeit, Harnwegsinfekte und Schwindel (182). In extrem seltenen Fällen kann es zu einer allergischen Reaktion kommen. Erhöhte Leberwerte wurden nur in sehr seltenen Fällen beschrieben (183). Rimegepant sollte aber bei schwerer Leberfunktionsstörung und terminaler Niereninsuffizienz nicht eingesetzt werden. Bislang wurden nur sehr wenige Patienten mit vaskulären Begleiterkrankungen in die Studien eingeschlossen (182). In einer Langzeitstudie über 1 Jahr behandelten 1040 Patienten mit mindestens 6 monatlichen Migränetagen ihre Migräneattacken nach Bedarf mit 75 mg Rimegepant (184). Dabei zeigte sich eine leichte Abnahme der Migränetage über 1 Jahr (10,9 monatliche Migränetage zur Baseline, 8,9 monatliche Migränetage nach 1 Jahr). Es gab keine Anzeichen für eine häufigere Einnahme von Rimegepant über die Zeit. Bisher gibt es keine publizierten Daten zur Wirksamkeit einer zweiten Dosis von Rimegepant, wenn die erste Dosis nicht wirksam war. Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Kindern und Jugendlichen liegen nicht vor.

### 2.5.3 Besondere Aspekte von Lasmiditan und Rimegepant

Die Substanzklasse der Gepante und Ditane wurde mit der Maßgabe entwickelt, dass sie keine vasokonstriktiven Eigenschaften haben, um so therapeutische Lücken bei Kontraindikationen, unzureichender Wirkung oder Unverträglichkeit einer Triptan-Therapie zu schließen. Allerdings fehlen bisher Studien an Populationen mit hohem kardiovaskulärem Risiko und es gibt bisher keine direkten Vergleichsstudien mit Triptanen.

Aktuell werden vaskuläre Erkrankungen nicht als Kontraindikation für Lasmiditan angesehen. Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen wurden aus den Studien mit den Rimegepant ausgeschlossen.

Tierexperimentelle Daten zeigen allerdings eine deutliche Verschlechterung einer zerebralen Ischämie bei Mäusen, die mit Gepanten behandelt wurden (185). Einzuschränkend ist zu sagen, dass die verwendeten Dosen im Tierexperiment die beim Menschen angewendeten Dosen deutlich überschreiten. Es wird weiterhin postuliert, dass Gepante nicht zu Kopfschmerzen durch Medikamentenübergebrauch führen (186). Bislang bestehen keine Bedenken bezüglich einer Fahrtauglichkeit nach Einnahme eines Gepants.

Betrachtet man die Raten für 2 Stunden Schmerzfreiheit, so ist in indirekten Vergleichen Lasmiditan gleich oder etwas weniger wirksam als die Triptane. Rimegepant ist weniger wirksam (Tab. 7). Die erste Generation der CGRP-Rezeptorantagonisten führte bei einigen Patienten zu einer signifikanten Erhöhung der Leberenzyme, sodass die Entwicklung eingestellt werden musste (187). Ob dies bei den modernen Gepanten auch der Fall sein könnte, wird erst geklärt sein, wenn mehrere 10.000 Patienten über einen langen Zeitraum behandelt sind. In-vitro-Experimente und die bisher durchgeführten Registerstudien zeigen aber keine Hinweise für eine Hepatotoxizität der neuen Gepante (179). Pharmakovigilanzdaten aus den USA zeigen bisher kein Risikosignal für Lebertoxizität.

Tabelle 7: Vergleich der Wirksamkeit ausgewählter Triptane, Lasmiditan und Rimegepant

Substanz	Verum	Placebo	TG
	schmerzfrei nach 2 Std.	schmerzfrei nach 2 Std.	
Eletriptan 40 mg (188)	35 %	7 %	28 %
Sumatriptan 100 mg (189)	32 %	11 %	22 %
Lasmiditan 100 mg (166)	31 %	21 %	10 %
Rimegepant 75 mg (180)	20 %	12 %	8 %

TG = therapeutischer Gewinn: Verum minus Placebo



### 3 Sondersituationen in der Akuttherapie

#### 3.1 Behandlung von Migräneattacken bei Kindern und Jugendlichen

##### Empfehlungen

- Bei kurzen Migräneattacken (< 3 Stunden) im Kindesalter können die Kopfschmerzen durch Kühlen von Stirn und Schläfen und Schlaf behandelt werden.
- Migräneattacken bei Kindern werden am besten mit Ibuprofen 10 mg/kg KG oder Paracetamol 15 mg/kg KG (2. Wahl) behandelt. Bei Paracetamol ist die Beachtung der kritischen kumulativen Dosierungen von besonderer Bedeutung.
- Zur Behandlung von Migräneattacken mit Triptanen bei Jugendlichen ab dem 12. Lebensjahr sind in Deutschland Sumatriptan-Nasenspray in der Dosis von 10 mg und Zolmitriptan-Nasenspray 5 mg zugelassen.
- Lokales Kühlen und die Möglichkeit zum Rückzug und Schlaf reichen bei einem Teil der Kinder zur Therapie einer akuten Migräneattacke bereits aus und stellen deshalb die Basistherapie dar.

Lokales Kühlen und die Möglichkeit zum Rückzug und Schlaf reichen bei einem Teil der Kinder zur Therapie einer akuten Migräneattacke bereits aus. Zur Behandlung von Migräneattacken bei Kindern werden Ibuprofen 10 mg/kg KG oder Paracetamol 15 mg/kg KG (2. Wahl) empfohlen, ab dem 12. Lebensjahr auch Acetylsalicylsäure (500 mg). Die kritische kumulative Dosis von Paracetamol liegt bei einem Körpergewicht von 17–32 kg bei max. 1 g, bei einem Körpergewicht von 33–43 kg bei 2 g. Wenn Antiemetika notwendig sind, sollte Domperidon gegenüber Metoclopramid wegen des geringeren Risikos für akute extrapyramidale Bewegungsstörungen der Vorzug gegeben werden. Domperidon ist bei Kindern erst ab dem 12. Lebensjahr zugelassen.

Zur Behandlung der Migräne bei Jugendlichen ab dem 12. Lebensjahr sind Sumatriptan 10 mg und Zolmitriptan 5 mg als Nasenspray zugelassen. In den Studien zum Einsatz der Triptane bei Kindern und Jugendlichen waren die hohe Ansprechrate auf Placebo und die kurze Attackendauer methodische Probleme, um eine Wirkung der Triptane bei Kindern unter 12 Jahren nachzuweisen (190). Mittlerweile liegen ausreichend Daten vor, um bei unzureichendem Ansprechen auf die Akuttherapie mit Analgetika den Einsatz der Triptane (Sumatriptan 10 oder 20 mg als Nasenspray, Zolmitriptan 2,5 oder 5 mg als Tabletten, Rizatriptan 5 oder 10 mg als Tabletten und Almotriptan 12,5 mg als Tabletten) bei entsprechender Aufklärung auch vor dem 12. Lebensjahr zu rechtfertigen (191, 192). Untersuchungen zur Kombinationstherapie von Sumatriptan und Naproxen bei 12- bis 17-Jährigen mit Migräne zeigten eine geringe Überlegenheit gegenüber Placebo, die jedoch nicht signifikant war (193).

Ergotamintartrat und orale Triptane sind für das Kindesalter nicht zugelassen. Ergotamin ist ab dem 16. Lebensjahr zugelassen. Sollten sich akute Migräneattacken bei Kindern und Jugendlichen nicht

ausreichend effektiv behandeln lassen, ist auch die Therapie mit subkutan injiziertem Sumatriptan nach entsprechender Aufklärung möglich (194, 195).

Sowohl die Patienten als auch deren Eltern sollten bezüglich der Therapiemöglichkeiten der Migräneattacke aufgeklärt werden und auf die frühzeitige Einnahme des Akutmedikaments hingewiesen werden. Zusätzlich sollte eine Beratung über Lebensstilfaktoren, die die Migräne verstärken können, sowie den Umgang mit Migräne triggern erfolgen. Auf die Möglichkeit der Entwicklung eines Kopfschmerzes durch Medikamentenübergebrauch bei zu häufiger Analgetika- oder Triptan-Einnahme muss hingewiesen werden (Akutmedikamente nicht mehr als 3 Tage hintereinander und weniger als 10 Tage pro Monat). Bei häufiger Migräne sollte eine nicht medikamentöse Prophylaxe begonnen werden.

### 3.2 Behandlung von Migräneattacken als Notfall

#### Empfehlungen

- Patienten, die eine Ärztin oder einen Arzt zur Behandlung ihrer Migräneattacken rufen oder eine Notfallambulanz aufsuchen, haben zuvor meist orale Medikamente ohne Erfolg eingesetzt. Daher liegen für die Notfallbehandlung in erster Linie Studien zu parenteral applizierten Substanzen vor.
- Eingesetzt werden können: ASS i. v., Triptane s. c., Metoclopramid (sowie andere Dopaminantagonisten), Metamizol i. v. und beim Status migrainosus Steroide.

Behandlungsform der ersten Wahl ist die intravenöse Gabe von 1000 mg ASS mit oder ohne Metoclopramid (196). In einer Dosis von 10–40 mg wurde für i. v. verabreichtes Metoclopramid eine eigenständige analgetische Wirkung nachgewiesen (97). Bestehen keine Kontraindikationen, kann auch Sumatriptan 6 mg subkutan gegeben werden. Hat der Patient bereits über Tage vor der Vorstellung Triptane oral eingenommen, ist jedoch von der erneuten Gabe eines Triptans, auch von Sumatriptan s. c., kein durchgreifender Behandlungserfolg mehr zu erwarten. Gleichzeitig steigt bei wiederholter Anwendung das Risiko für Kopfschmerz durch Übergebrauch von Migränemitteln. Triptane wirken zu Attackenbeginn deutlich besser als im Verlauf und als bei wiederholter Gabe innerhalb einer Attacke. Sumatriptan s. c. ist im Vergleich zu ASS i. v. etwas effektiver, führt jedoch zu signifikant mehr Nebenwirkungen. Hinsichtlich des Auftretens von Wiederkehrkopfschmerzen unterscheiden sich die beiden Substanzen nicht (196). Die intravenöse Gabe von 1000 mg Metamizol ist signifikant besser wirksam als Placebo, kann aber zu Blutdruckabfall und allergischen Reaktionen führen (197, 198). Daher ist es besonders zum Einsatz im Krankenhaus geeignet.

Die intravenöse Gabe von 1000 mg Paracetamol war in einer randomisierten Studie bei akuten Migräneattacken nicht wirksamer als Placebo (126) und sollte daher nicht eingesetzt werden. Es gibt Hinweise darauf, dass die intravenöse Gabe von Valproinsäure in einer Dosis von 300 mg oder 800 mg auch in der Behandlung akuter Migräneattacken wirksam ist (199, 200). Valproinsäure ist allerdings zur Behandlung von Migräneattacken nicht zugelassen. Opioide können nicht zur Therapie

der akuten Migräneattacke empfohlen werden. Sie sind anderen Medikamenten zur Therapie akuter Migräneattacken unterlegen (201), haben zahlreiche Nebenwirkungen, führen sehr häufig zu Wiederkehrkopfschmerzen und haben ein hohes Abhängigkeitspotenzial (156, 202–208).

Die Therapie eines Status migraenosus erfolgt nach Expertenkonsens durch die einmalige Gabe von 50–100 mg Prednison oder 4–8 mg Dexamethason i. v. (209). Dies wird durch eine Übersicht der Studien zur Therapie von Migräneattacken mit Kortikosteroiden bestätigt (210).

### 3.3 Behandlung von Migräneattacken in der Schwangerschaft

#### Empfehlungen

- Leichte Migräneattacken können nicht medikamentös durch Reizabschirmung und Ruhe behandelt werden.
- Bei Übelkeit und Erbrechen kann Metoclopramid während der gesamten Gravidität verwendet werden. Bei schwerer Übelkeit und Unwirksamkeit von Metoclopramid kann Ondansetron unter strenger Indikationsstellung verwendet werden.
- In der Schwangerschaft können Migräneattacken im 1. und 2. Trimenon mit Acetylsalicylsäure, Ibuprofen oder Metamizol behandelt werden. Im 3. Trimenon sollten Acetylsalicylsäure, NSAR und Metamizol nicht **mehr** eingesetzt werden.
- **Bedenken gegen den Einsatz von Paracetamol (Acetaminophen) zur Behandlung akuter Migräneattacken während der Schwangerschaft sind nur noch begrenzt valide ((2), siehe Amendment S. 5). Paracetamol kann zur Behandlung von leichten bis mäßigen Migräneattacken im 1., 2. und 3. Trimenon gegeben werden. Die Wirksamkeit ist allerdings gering. Wie jedes andere Medikament sollte Paracetamol in der Schwangerschaft nur mit klarer Indikation und möglichst selten eingenommen werden.**
- Sumatriptan (oral, nasal, s. c.) kann als Mittel der Wahl bei Migräneattacken in der Schwangerschaft eingesetzt werden. 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.

Leichte Migräneattacken können in der Schwangerschaft manchmal nicht medikamentös durch Reizabschirmung, Ruhe, Entspannung und Eispackungen behandelt werden.

Frauen, die während der Schwangerschaft unter schwerer Übelkeit und Erbrechen leiden, haben eine schlechte Lebensqualität und ein erhöhtes Risiko für mütterliche und fötale Komplikationen. Bei Übelkeit und Erbrechen kann Metoclopramid während der gesamten Gravidität verwendet werden.

Bei schwerer Übelkeit und Unwirksamkeit von Metoclopramid kann Ondansetron unter strenger Indikationsstellung während des 2. und 3. Trimenons der Schwangerschaft verwendet werden (211).

Analgetikum der 1. Wahl zur Behandlung von Migräneattacken im 1. und 2. Trimenon ist Ibuprofen, Mittel der 2. Wahl ist Acetylsalicylsäure (212). Diese Substanzen sollten im 3. Trimenon vermieden werden.

In Ausnahmefällen können Einzeldosen von Metamizol während des 1. und 2. Trimenons bei schweren Schmerzen vertretbar sein, wenn keine anderen Behandlungsoptionen bestehen (213). Eine Einnahme während des 3. Trimenons kann mit fetotoxischen Effekten einhergehen (Einschränkung der Nierenfunktion, Konstriktion des Ductus arteriosus), weshalb die Anwendung von Metamizol im 3. Trimenon der Schwangerschaft kontraindiziert ist (214–216).

In einer umfangreichen Studie wurden Zusammenhänge zwischen der In-utero-Exposition gegenüber 5 rezeptfreien Analgetika (Paracetamol, Ibuprofen, Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Naproxen) und negativen Auswirkungen auf das Neugeborene untersucht. Die Einnahme von Paracetamol in Kombination mit anderen nicht steroidalen entzündungshemmenden Medikamenten war mit dem höchsten Risiko assoziiert (217). Neue Erkenntnisse deuten darauf hin, dass eine intrauterine Paracetamol-Exposition mit urogenitalen/reproduktiven Störungen bei den Nachkommen in Verbindung gebracht werden kann (218, 219). Studien deuten auf einen möglichen Zusammenhang zwischen pränataler Paracetamol-Exposition und einem erhöhten Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen, Atopie und Reproduktionsstörungen hin (220).

**Zum Thema Paracetamol wird auf das Amendment vom 04.06.2024 auf Seite 5 verwiesen.**

Bislang gibt es keine epidemiologischen Hinweise, dass Triptane zu Fehlbildungen oder anderen Komplikationen in der Schwangerschaft führen (221, 222). Für Sumatriptan liegen die Ergebnisse mehrerer Schwangerschaftsregister vor, die keine erhöhte Komplikationsraten während der Schwangerschaft und kein erhöhtes Risiko für Missbildungen berichten (222–225). Ähnliche Ergebnisse zeigen auch die Register für Naratriptan (224, 226) und Rizatriptan (227). Auch für die weitere motorische und emotionale kindliche Entwicklung bis zum 3. Lebensjahr konnten keine ungünstigen Effekte der Triptane beobachtet werden (228). Die umfangreichsten Erfahrungen liegen für Sumatriptan vor. Sumatriptan (oral, nasal, s. c.) kann daher als Mittel der Wahl bei schweren Migräneattacken in der Schwangerschaft eingesetzt werden. Bei Unwirksamkeit und dringlicher Behandlungsnotwendigkeit können auch andere Triptane verwendet werden. Ergotamine sind in der Schwangerschaft kontraindiziert. Dies gilt auch für Gepante und Lasmiditan.

Im Einzelfall finden sich zusätzliche Informationen bei <https://www.embryotox.de/>.

### 3.4 Behandlung der Migräneattacke in der Stillzeit

#### Empfehlungen

- Wenn immer möglich, sollten leichte Migräneattacken während der Stillzeit nicht medikamentös durch Reizabschirmung, Ruhe, Entspannung und Eispackungen behandelt werden.
- Antiemetika wie Metoclopramid oder Dimenhydrinat sollten während der Stillzeit nicht eingenommen werden.
- Wirkstoff und Abbauprodukte von Acetylsalicylsäure und Ibuprofen gehen nur in geringen Mengen in die Muttermilch über. Bei kurzfristiger Anwendung ist eine Unterbrechung des Stillens in der Regel nicht erforderlich.
- Die Anwendung von Sumatriptan und Eletriptan ist mit dem Stillen möglich, ohne dass ein Abpumpen erforderlich ist.
- Für die anderen Triptane gibt es keine eindeutigen Nachweise der Unbedenklichkeit. Als zusätzliche Sicherheitsmaßnahme kann empfohlen werden, die Muttermilch vor deren Einnahme abzupumpen, um damit den Säugling zu stillen.

In der Stillzeit kehrt die Migräne häufig zu ihrem früheren Muster bzgl. Häufigkeit und Schwere zurück. Wenn immer möglich, sollten leichte Migräneattacken während der Stillzeit nicht medikamentös durch Reizabschirmung, Ruhe, Entspannung und Eispackungen behandelt werden.

Metoclopramid, Dimenhydrinat und Ondansetron werden während der Stillzeit nicht empfohlen. Die Substanzen treten in die Muttermilch über und können Nebenwirkungen beim Säugling bedingen.

Wirkstoff und Abbauprodukte von Acetylsalicylsäure und Ibuprofen gehen nur in geringen Mengen in die Muttermilch über. Bei kurzfristiger Anwendung ist eine Unterbrechung des Stillens in der Regel nicht erforderlich. Eine Unterbrechung des Stillens ist bei längerer Anwendung bzw. Einnahme in höherer Dosis erforderlich. Paracetamol kann in der Stillzeit verabreicht werden, es sollte aufgrund der geringen Wirksamkeit nur eingesetzt werden, wenn andere Optionen nicht verfügbar sind.

Die Arzneimittelexposition durch das Stillen des Säuglings durch von der Mutter eingenommene Triptane scheint gering zu sein. Das deutet darauf hin, dass die Anwendung der Triptane mit dem Stillen vereinbar ist (229). Die Anwendung von Sumatriptan ist mit dem Stillen möglich, ohne dass ein Abpumpen erforderlich ist. Die Exposition des Säuglings ist mit 0,5 % der mütterlichen Dosis sehr gering. Bisher wurden keine unerwünschten Wirkungen auf den gestillten Säugling berichtet (230). Für Eletriptan wurde eine Dosis in der Muttermilch nach 24 Stunden von nur 0,002 % beschrieben, dieser Wirkstoff kann daher als sicherer angesehen werden (231).

Für die anderen Triptane gibt es keine eindeutigen kontrollierten Nachweise. Als zusätzliche Sicherheitsmaßnahme kann empfohlen werden, die Muttermilch vor Einnahme abzupumpen, um

damit den Säugling zu stillen. 24 Stunden nach der Anwendung sollte nicht gestillt werden und die Milch verworfen werden (232).

Rimegepant findet sich nach oraler Einnahme nur in ganz minimaler Konzentration in der Muttermilch (233). Klinische Erfahrungen beim Einsatz in der Stillzeit fehlen allerdings noch.

### 3.5 Behandlung der Migräneattacke bei menstrueller Migräne

#### Empfehlung

- Die Akuttherapie einer Migräneattacke während der Menstruation unterscheidet sich grundsätzlich nicht von der üblichen Therapie der Migräneattacke.

Die menstruelle Migräne ist definitionsgemäß eine Migräne, bei der die Attacken ausschließlich in dem Zeitfenster 2 Tage vor bis zu 3 Tage nach dem Einsetzen der Blutung bei mindestens 2 von 3 Zyklen auftreten. Kommt es auch unabhängig von der Menstruation zu Attacken, spricht man von einer menstruationsassoziierten Migräne. Menstruell assoziierte Attacken gelten als besonders schwer und lang anhaltend mit schlechterem Ansprechen auf die Akuttherapie und es kommt nach initial erfolgreicher Therapie häufiger zu Wiederkehrkopfschmerzen (234).

Die Akuttherapie unterscheidet sich grundsätzlich nicht von der Standardtherapie der Migräneattacke. Für alle Triptane wurde in der Akuttherapie eine Überlegenheit gegenüber Placebo gezeigt. Dies gilt insbesondere auch für die Kombination von Sumatriptan und Naproxen (235, 236). In Vergleichsstudien hatte innerhalb der Gruppe der Triptane Frovatriptan (2,5 mg) bei gleich guter Wirksamkeit eine geringere Recurrence-Rate als 10 mg Rizatriptan und 12,5 mg Almotriptan (49, 237). Eine weitere Studie zeigte, dass die Kombination von 10 mg Rizatriptan mit 4 mg Dexamethason effektiver ist, aber auch mehr Nebenwirkungen hat als die alleinige Gabe von Rizatriptan (238). Dexamethason allein war der Monotherapie mit Rizatriptan unterlegen und kann daher nicht empfohlen werden. Ist das Ansprechen der menstruellen Migräne auf die übliche Akuttherapie unzureichend, so ist die Indikation für eine generelle oder eine Kurzzeitprophylaxe zu prüfen (siehe unten).

### 3.6 Nicht medikamentöse Verfahren zur Akuttherapie der Migräneattacke

Der Schwerpunkt der nicht medikamentösen und psychologischen Verfahren ist die Prophylaxe. Es gibt aber auch Möglichkeiten, einige dieser Verfahren während einer akuten Attacke einzusetzen, wobei die Berichte zum Teil anekdotisch sind (239).

### 3.6.1 Nicht medikamentöse Verfahren zur Behandlung des akuten Anfalls

#### 3.6.1.1 Supraorbitale Stimulation, Stimulation des N. vagus, TNS und Akupunktur

##### Empfehlungen

- Die externe transkutane Stimulation des N. trigeminus im supraorbitalen Bereich (Cefaly®) ist zur Behandlung von akuten Migräneattacken wirksam.
- Es liegen Hinweise auf eine Wirkung der Akupunktur bei der Behandlung des akuten Migräneanfalls vor, jedoch lässt die Qualität der vorliegenden Studien keine eindeutigen Empfehlungen zu.

Die transkutane supraorbitale Stimulation wurde auch zur Behandlung akuter Migräneattacken untersucht. Dabei werden Reizelektroden supraorbital angebracht und es erfolgt über 2 Stunden eine kontinuierliche Stimulation. In einer randomisierten Studie mit Scheinstimulation an 538 Patienten waren 25,5 % nach 2 Stunden schmerzfrei mit aktiver Stimulation, verglichen mit 18,3 % mit Scheinstimulation. Auch für den Endpunkt Besserung der Kopfschmerzen nach 2 Stunden war die Verumstimulation wirksamer (240). Diese Methode eignet sich vor allem für Patienten, die keine Medikamente einnehmen wollen.

Der N. vagus kann im Bereich des M. sternocleidomastoideus am Hals direkt stimuliert werden (nVNS). Aufgrund der Reizschwellen werden weniger die efferenten autonomen Fasern, sondern die myelinisierten afferenten sensorischen Fasern aktiviert, die eine niedrigere Stimulationsschwelle haben (241). GammaCore® (electroCore Medical, LLC, Basking Ridge, NJ, USA) bietet eine solche Stimulation an.

Die größte randomisierte Studie zum Effekt der N.-vagus-Stimulation bei Migräneattacken ist die PRESTO-Studie. In diese wurden 248 Patienten eingeschlossen, die innerhalb von 20 Minuten nVNS oder eine Sham-nVNS bilateral für je 120 Sekunden durchführten. Für den primären Endpunkt Schmerzfreiheit nach 30 Minuten fand sich ein signifikanter Unterschied mit 12,7 % versus 4,2 %, ebenso nach 60 Minuten (21 % zu 10 %). Dagegen war der Unterschied nach 120 Minuten nicht signifikant (30,4 % zu 19,7 %) (242). Die Verträglichkeit der nVNS-Stimulation war gut. Als einzige unerwünschte Nebenwirkung wurde über Schwindel in 2 Patienten (1 %) berichtet. Schwerwiegende unerwünschten Ereignisse traten nicht auf. Weitere Ergebnisse der Studie wurde in zwei nachfolgenden Publikationen berichtet. Es zeigte sich, dass die Patienten in der Verumgruppe seltener eine Schmerzmedikation brauchten und der Effekt der Schmerzfreiheit und Schmerzreduktion auch über multiple behandelte Attacken zu beobachten war (243, 244).

Eine bilaterale Stimulation über 2 x 120 Sekunden mittels GammaCore® führte in einer retrospektiven Fallserie (n = 18) bei Patienten mit vestibulärer Migräne zu einer Verbesserung sowohl der Schwindelsymptomatik (von 5,2 (Skala 0–10) auf 3,1) als auch des Kopfschmerzes (6 auf

2,4 (Skala 0–10)) (245). Auch eine Reduktion des Spontannystagmus während vestibulärer Migräneattacken konnte in 4 Patienten durch die Stimulation des N. vagus (2 x 120 Sekunden bilateral) im Halsbereich nachgewiesen werden (246). In einer kleinen Studie an 9 jungen Migränapatienten (zw. 13 und 18 Jahren) erwies sich die Stimulation des N. vagus (1 x 120 Sekunden unilateral) zur Behandlung der akuten Migräneattacken ebenfalls als wirksam (40,4 % Schmerzfreiheit nach 60 Minuten; 6,3 % Schmerzlinderung nach 120 Minuten; 46,8 % ohne Notfallmedikationsbedarf) und gut verträglich (keine unerwünschten Ereignisse) (247).

Eine der größten Studien zu einem neuromodulatorischen Verfahren in der Behandlung der Migräneattacke untersuchte in Patienten mit Migräne mit Aura, ob die Applikation von zwei transkraniellen Magnetimpulsen (TMS) über dem visuellen Kortex (in einem Abstand von 30 Sekunden), einen Effekt auf die Schmerzfreiheit nach 2 Stunden hat (248). Insgesamt wurden 201 Patienten randomisiert. Diese behandelten bis zu 3 Attacken mit TMS-Stimulation oder Sham-Stimulation. Die Rate der Patienten, die nach 2 Stunden schmerzfrei waren, war mit 39 % signifikant höher als in der Kontrollgruppe mit 22 %. Die anhaltende Schmerzfreiheit nach 24 Stunden war in der Stimulationsgruppe ebenfalls signifikant höher. Gerätebedingte Nebenwirkungen wurden nicht berichtet.

Ein systematischer Review zu dem Effekt von nicht invasiver Neuromodulation auf die akute Migräneattacke kommt zu dem Fazit, dass sowohl die einfache TMS okzipital als auch die transkutane Stimulation des N. trigeminus in randomisierten Studien signifikant der Kontrollkondition überlegen ist (249).

Es gibt Ansätze in der traditionellen chinesischen Medizin, Akupunktur auch in der Akuttherapie von Migräneattacken einzusetzen (250). So verglich eine Studie in zwei deutschen Zentren für chinesische Medizin die Wirksamkeit von Akupunktur mit der Subkutaneinjektion von Sumatriptan (6 mg) bzw. Kochsalzlösung (Placebo) in der akuten Attacke. Akupunktur und Sumatriptan waren dabei etwa gleichwertig in der Prävention der Entwicklung einer ausgeprägten Attacke und der Placebobehandlung signifikant überlegen (251). In einer multizentrischen chinesischen Studie zeigte sich die Akupunktur einer Scheinakupunktur hinsichtlich der Reduktion von Schmerz und Akutmedikationseinnahme überlegen (252). Eine neuere Arbeit fand signifikante Effekte vor allem in der ersten Stunde nach Akupunktur, nicht jedoch danach in der Zeit nach einer Stunde (253). In aktuellen Übersichten (250, 254) wird zusammengefasst, dass Akupunktur eine wirksame Option auch zur Behandlung akuter Kopfschmerzen darstelle, da sie im Vergleich zu Medikamenten ein geringes Nebenwirkungsprofil habe. Allerdings sei die Qualität der Studien nicht ausreichend, um eindeutige Empfehlungen aussprechen zu können. Es besteht eine geringe Evidenz, dass die traditionelle chinesische Akupunktur in der Behandlung der akuten Migräneattacke wirksam ist.



### 3.6.2 Psychologische Verfahren zur Behandlung des akuten Migräneanfalls

#### Empfehlungen

- Das Vasokonstriktionstraining (Blut-Volumen-Puls-Biofeedback) wird zur Behandlung des akuten Anfalls empfohlen.
- Es muss zwischen verhaltenstherapeutischer Akutbehandlung und Prophylaxe unterschieden werden.

Verhaltenstherapeutische Verfahren zur Behandlung des akuten Migräneanfalls wurden sehr selten untersucht. Zur Anwendung kommen Schmerzbewältigungstraining mit Strategien für die akute Attacke, Entspannungstechniken und Biofeedbacktherapie. Der Umgang mit der akuten Migräneattacke sollte in verhaltenstherapeutischen prophylaktischen Verfahren thematisiert werden. Ein aktuelleres kognitiv-verhaltensbezogenes Programm (255) bezieht sich auf die Analyse möglicher Auslöser einer Migräneattacke und thematisiert Bewältigungs- und Kommunikationsstrategien in der Attacke.

#### 3.6.2.1 Schmerzbewältigungstraining

Schmerzbewältigungsverfahren zielen darauf ab, in der Attacke durch kognitive Strategien eine Schmerzdistanzierung (z. B. Aufmerksamkeitslenkung in Form von Imaginationsübungen) zu erreichen. Dabei werden die einzelnen Therapieschritte im schmerzfreien Intervall eingeübt, um sie dann im akuten Migräneanfall anwenden zu können. Für diese Verfahren liegen keine verwertbaren Studienergebnisse vor.

#### 3.6.2.2 Entspannungstechniken

Die Entspannungsverfahren bzw. einzelne Entspannungstechniken spielen eine wichtige Rolle in der prophylaktischen Behandlung. Sie werden in der akuten Attacke selten eingesetzt. Es gibt allerdings Berichte, dass einige Patienten bei einer langsam beginnenden Migräneattacke mit diesen Techniken gegensteuern können (239). In einer aktuellen Arbeit konnte gezeigt werden, dass bei der Behandlung einer akuten Attacke mit einem Neuromodulationsverfahren die Gruppe, die eine zusätzlich angeleitete Intervention aus Edukation und Entspannung (PMR, Zwerchfellatmung, Imagination) erhielt, bzgl. Schmerzlinderung und Funktionsverbesserung 2 Stunden nach Behandlungsbeginn signifikant besser abschnitt als die Gruppe, die nur die Neuromodulation erhielt (256).

#### 3.6.2.3 Biofeedbacktherapie

Die akute Behandlung einer Migräneattacke kann auch über eine spezielle Biofeedbackmethode, dem sogenannten Vasokonstriktionstraining (blood volume pulse biofeedback, BVP), erfolgen (257). Während bei den meisten anderen Biofeedbackverfahren in der prophylaktischen Behandlung der Migräne die generelle Entspannung das zu erreichende Ziel ist, lernen die Betroffenen beim BVP-

Biofeedback die willentliche Verengung der rechten oder linken Arteria temporalis superficialis (258). Hintergrund ist die Annahme, dass in der akuten Attacke eine Tonsierung der Gefäße zu einer Reduktion der Migräneschmerzen führen kann. Grundlage der Migräneattacke sind komplexe zerebrale Prozesse auf einer genetischen Disposition mit Aktivierung im Bereich des Hypothalamus (prodromal) und im Anfall von trigeminalen Kerngebieten. Dabei werden Neuropeptide wie CGRP frei, die im Weiteren eine Kaskade aus Vasodilatation und Inflammation anstoßen. Heute weiß man, dass die Gefäßreaktion damit einhergeht, aber nicht die Ursache der Schmerzen ist. Das BVP-Biofeedbacktraining wird im schmerzfreien Intervall durchgeführt, sodass Imaginationen oder kognitive Strategien erlernt werden, mit denen die Betroffenen die Gefäßverengung erreichen. Diese erworbenen Strategien werden dann im akuten Anfall ausgeführt. Nestoriuc et al. haben 2008 eine Metaanalyse zu BVP publiziert, neuere Studien liegen diesbezüglich nicht vor (259). Das BVP-Biofeedback wird mit einem Cohen's „d“ = 0,7 (0,5–0,8) als eines der effektivsten Biofeedbackverfahren bewertet (259).

Insgesamt kann davon ausgegangen werden, dass das Verfahren dann nicht wirksam ist, wenn sich nach zehn Sitzungen auch keine leichten Effekte ergeben. Keine Aussagen können getroffen werden zu Faktoren wie Adhärenz und zum Auftreten möglicher Wiederkehrkopfschmerzen nach erfolgreicher Bewältigung durch Imagination oder Kognition. Diesbezüglich liegen keine Daten vor. Bei der Durchsicht der Studien muss darauf geachtet werden, dass die Beeinflussung der Arterienweite im Anfall nur eine der möglichen Biofeedbackanwendungen darstellt. BVP-Biofeedback wird auch als Prophylaxe eingesetzt, deswegen sind die verschiedenen Anwendungsformen zu unterscheiden.

## 4 Migräneprophylaxe (Abb.2)

### 4.1 Indikation zur medikamentösen Migräneprophylaxe und Dauer der Migräneprophylaxe

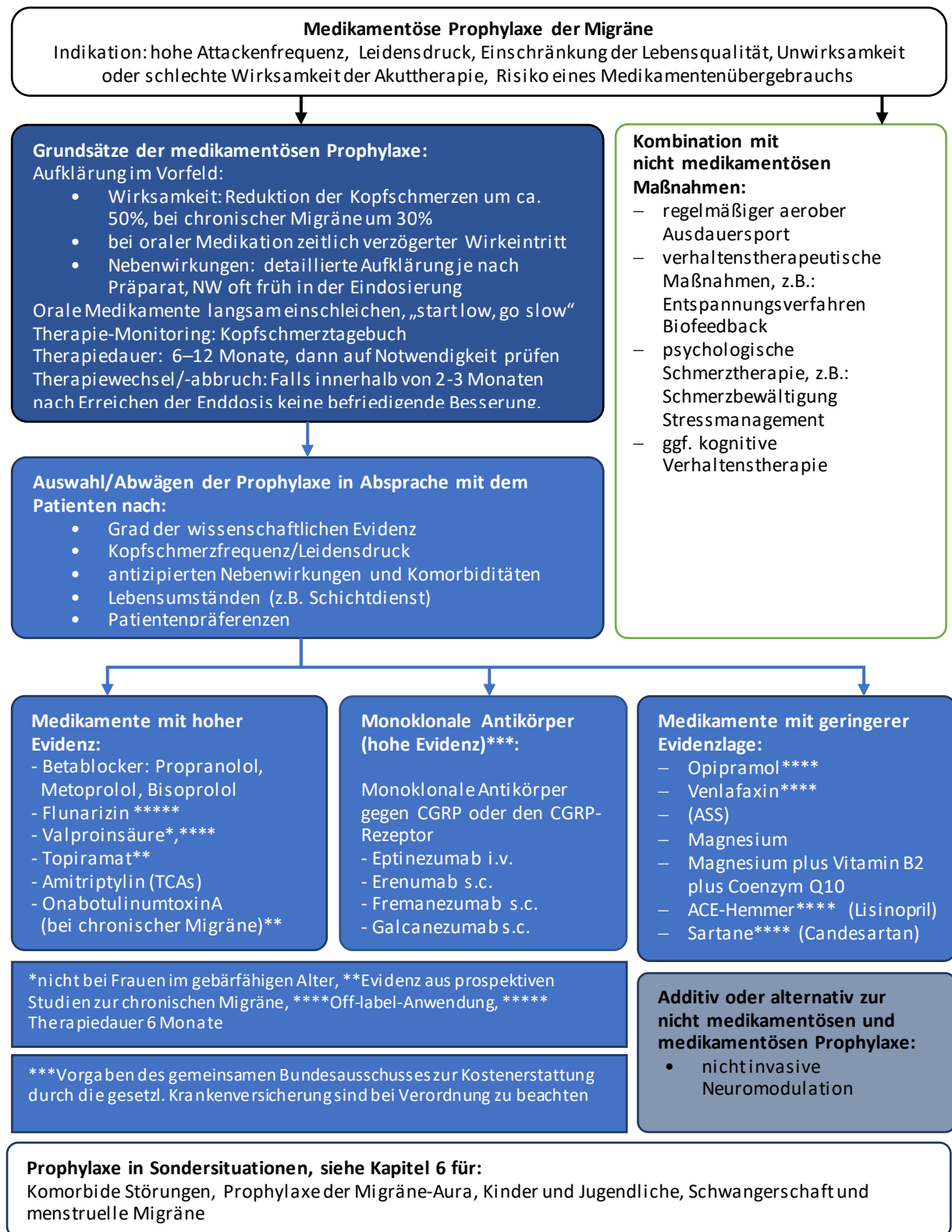
Die Indikation zu einer medikamentösen Prophylaxe der Migräne ergibt sich aus besonderem Leidensdruck, Einschränkung der Lebensqualität und dem Risiko eines Medikamentenübergebrauchs. Zusätzliche Kriterien (nicht evidenzbasiert) sind:

- 3 und mehr Migräneattacken pro Monat, die die Lebensqualität beeinträchtigen
- Migräneattacken, die regelmäßig länger als 72 Stunden anhalten
- Attacken, die auf eine Therapie entsprechend den oben gegebenen Empfehlungen zur Akuttherapie (inkl. Triptanen) nicht ansprechen
- Patienten, welche die Nebenwirkungen der Akuttherapie nicht tolerieren können
- bei Zunahme der Attackenfrequenz und Einnahme von Schmerz- oder Migränemitteln
- bei komplizierten Migräneattacken mit beeinträchtigenden (z. B. hemiplegischen) und/oder lang anhaltenden Auren
- nach einem migränösen Hirninfarkt bei Ausschluss anderer Infarktursachen

Sinn der medikamentösen Prophylaxe ist eine Reduzierung von Häufigkeit, Schwere und Dauer der Migräneattacken und die Prophylaxe des Kopfschmerzes bei Übergebrauch von Schmerz- und Migränemitteln. Von einer Wirksamkeit einer Migräneprophylaxe spricht man bei einer Reduktion der Anfallshäufigkeit von 50 % oder mehr bei episodischer Migräne und bei chronischer Migräne von 30 % oder mehr. Patienten sollten einen Kopfschmerzkalender führen, um die Anfallsfrequenz und den Erfolg oder Misserfolg der jeweiligen Attackenmedikation zu dokumentieren.

Die Dauer einer wirkungsvollen Behandlung mit einer Migräneprophylaxe hängt von der Schwere der Migräne, von Komorbiditäten (z. B. MOH) und der verabreichten Substanz ab. Flunarizin soll gemäß der Fachinformation nicht länger als 6 Monate genommen werden. Alle anderen Substanzklassen werden in der Regel mindestens 9 Monate gegeben. Die Indikation für jede Prophylaxe muss im Verlauf, spätestens nach einer Therapiedauer von 24 Monaten, überprüft werden.

Abbildung 2. Medikamentöse Prophylaxe der Migräne



## 4.2 Orale Substanzen zur Migräneprophylaxe (Tab. 8)

### Empfehlungen

- Die Betablocker Propranolol und Metoprolol, der Kalziumantagonist Flunarizin sowie die Antikonvulsiva Valproinsäure und Topiramat und das Antidepressivum Amitriptylin sind in der Migräneprophylaxe wirksam.
- Topiramat ist zur Migräneprophylaxe in der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hoch wirksame Empfängnisverhütung anwenden, kontraindiziert.
- Valproinsäure darf nicht bei gebärfähigen Frauen eingesetzt werden.
- Verschreibende Ärzte sollten männliche Patienten über das potenzielle Risiko neurologischer Entwicklungsstörungen bei Kindern informieren und mit ihnen die Notwendigkeit besprechen, während der Anwendung von Valproat und für drei Monate nach Beendigung der Behandlung eine zuverlässige Empfängnisverhütung für ihn und seine Partnerin in Betracht zu ziehen.
- Die Anwendung von Valproinsäure zur Migräneprophylaxe ist off-label.
- Ebenfalls wirksam, aber weniger gut untersucht sind der Betablocker Bisoprolol, ACE-Hemmer und Sartane.

### 4.2.1 Betablocker

Betablocker sind wirkungsvolle Substanzen zur Prophylaxe der Migräne. Die meisten Daten liegen zu Propranolol und Metoprolol mit jeweils mehr als 50 Studien vor. Auch Metaanalysen und Reviews bestätigen die prophylaktische Wirkung der Betablocker (260–262). In einer Dosierung von 160 mg wurde von Holroyd et al. für Propranolol eine durchschnittliche Reduktion der Migräneaktivität von 44 % errechnet (260). Eine Metaanalyse umfasste 108 randomisierte, kontrollierte Studien, 50 placebokontrollierte und 58 vergleichende Wirksamkeitsstudien. Im Vergleich zu Placebo reduzierte Propranolol bei episodischer Migräne die Kopfschmerztage um 1,5 Tage/Monat (95 % KI: –2,3 bis –0,65). Die 50 %-Responderrate hatte ein relatives Risiko von 1,4 (95 % KI: 1,1–1,7) (262). In einer Cochrane-Analyse wurde in den placebokontrollierten Studien das relative Risiko, auf die Behandlung mit Propranolol anzusprechen, mit 1,94 (95 % KI 1,61–2,35) angegeben (263). Tendenziell nehmen die Ansprechraten dosisabhängig zu, wobei Dosierungen von Propranolol zwischen 60 und 320 mg/d untersucht wurden. Allerdings war das Kriterium „Ansprechen auf die Behandlung“ in den Studien nicht einheitlich definiert, was die teilweise heterogenen Ergebnisse erklärt. Im Vergleich zu anderen migräneprophylaktischen Substanzen (andere Betablocker, Kalziumantagonisten) wurde kein signifikanter Unterschied der Wirkstärke ermittelt. Allerdings könnte dieses Ergebnis auch methodisch bedingt sein (kleine Fallzahlen).

Die Überlegenheit gegenüber Placebo ist für die 200 mg/d-Dosis von Metoprolol in verschiedenen Studien belegt (264, 265). Die Wirkstärke von Metoprolol ist mit der von Propranolol vergleichbar (263).

In einer doppelblinden, kontrollierten Studie aus Indien wurde die Wirkung von Propranolol 160 mg mit 100 mg Topiramaten bei Patienten mit chronischer Migräne verglichen (266). In der Topiramat-Gruppe erfüllten 55,9% der Patienten die Kriterien und zudem die Kriterien für einen Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch, in der Propranolol-Gruppe waren es 47,6%. Die Rekrutierung musste wegen der Corona-Pandemie vorzeitig beendet werden, sodass die Studie etwas underpowered war. 93 Patienten erhielten Topiramaten und 82 Propranolol. Der primäre Endpunkt war die mittlere Änderung der Migränetage über jeweils 28 Tage zur Baseline, verglichen mit Woche 25–28 unter Therapie. Unter Topiramaten nahm die Zahl der Migränetage um  $2,9 \pm 0,7$  Tage ab, unter Propranolol um  $4,6 \pm 0,8$  Tage. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Auch die sekundären Endpunkte unterschieden sich in den beiden Therapiegruppen nicht signifikant. Unerwünschte Wirkungen wurden in der Topiramaten-Gruppe von 32 der 93 Patienten berichtet, in der Propranolol-Gruppe von 30 der 82 Patienten. Ein begleitender Medikamentenübergebrauch hatte keinen Einfluss auf die Ergebnisse. Statistisch war Propranolol dem Topiramaten weder unterlegen noch überlegen. Dies ist die einzige Studie, die die migräneprophylaktische Wirkung explizit für die chronische Migräne mit und ohne Medikamentenübergebrauch untersucht hat. Die Evidenz für die prophylaktische Wirkung anderer Betablocker ist weniger gut gesichert. Bisoprolol war in einer Studie Placebo signifikant überlegen und in einer weiteren Studie gleich gut wirksam wie Metoprolol (267–269). Auch für Timolol (270–272), Atenolol (273–275) und Nebivolol (276) liegen positive Studien vor. Diese Studien sind allerdings älter und von geringerer Qualität, sodass diese Betablocker nur als Ausweichpräparate in Betracht kommen. Acebutolol (277), Alprenolol (278), Oxprenolol (279) und Pindolol (280) (211) sind in der Prophylaxe der Migräne nicht wirksam.

#### 4.2.2 Flunarizin und andere Kalziumkanal-Blocker

Flunarizin ist der einzige Kalziumkanal-Blocker, der eine signifikante Wirkung in der Migräneprophylaxe zeigen konnte (262, 281–291). Die Wirkstärke von Flunarizin unterscheidet sich nicht von der von Metoprolol, allerdings kommt es unter der Einnahme von Flunarizin häufiger zu Nebenwirkungen (Depression, Gewichtszunahme) (291). Flunarizin ist ein Kalziumantagonist aus der Klasse der „calcium overload blocker“. Andere, „reine“ Kalziumkanal-Blocker wie Nifedipin (292) und Nimodipin (293) sind in der Migräneprophylaxe nicht wirksam. Verapamil wurde nur in sehr kleinen Studien untersucht und ist wahrscheinlich ebenfalls nicht wirksam.

Die empfohlene Dosis von Flunarizin beträgt 10 mg zur Nacht. Allerdings sind 5 mg genauso wirksam. Daher sollte die Dosis zur Reduktion von Nebenwirkungen auf die Einnahme jeden 2. Tag reduziert werden. Bei Patienten über 65 Jahre sollte nur die 5-mg-Dosis zum Einsatz kommen. Nach 6 Monaten sollte eine Therapiepause eingelegt werden. Flunarizin ist auch bei Kindern ausreichend untersucht (294). Bei Kindern beträgt die Dosis 5 mg am Tag oder jeden 2. Tag. Eine Zulassung für den Einsatz im Kindesalter besteht jedoch nicht.

Es konnte gezeigt werden, dass Flunarizin genauso effektiv wie Topiramate in der Reduktion von Nicht-Kopfschmerz-Migränesymptomen war, möglicherweise liegen Effekte auf das Dopamin/Prolaktin-System zugrunde (295).

Eine Metaanalyse (25 Studien) untersuchte die Evidenz für die Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Flunarizin. Diese ergab, dass Flunarizin die Kopfschmerzhäufigkeit im Vergleich zu Placebo um 0,4 Attacken pro 4 Wochen reduziert (5 Studien, 249 Teilnehmer: mittlere Differenz – 0,44; 95 % KI –0,61 bis –0,26). Die Analyse ergab außerdem, dass die Wirksamkeit der Flunarizin-Prophylaxe mit der von Propranolol vergleichbar ist (7 Studien, 1151 Teilnehmer, mittlere Differenz – 0,08; 95 % KI –0,34 bis 0,18) (296).

Populationsbezogene Untersuchungen zu Flunarizin-induziertem Parkinsonismus in Taiwan mit 6470 Migränapatienten zeigen eine Inzidenzrate von Parkinson in der Kontrollgruppe ohne Flunarizin-Exposition von 1,92 und in der mit Flunarizin behandelten Gruppe 8,72 pro 1000 Personenjahre (Hazard Ratio 4,07; 95 % KI: 2,84–5,85). Bei 45- bis 64-jährigen und  $\geq 65$ -jährigen Probanden war das Risiko für Flunarizin-induzierten Parkinson 3,18-mal (95 % KI = 1,63–6,20) bzw. 4,89-mal (95 % KI = 3,09–7,72) höher als bei den Kontrollen (297). Insgesamt ist das Risiko damit als gering einzustufen, Flunarizin sollte jedoch bei Patienten mit Parkinson-Erkrankung oder familiären Parkinson-Syndromen nicht zum Einsatz kommen. Beim Auftreten von extrapyramidalen Symptomen sollte die Behandlung beendet werden. Bei Personen über 65 Jahren sollte nur die 5-mg-Dosierung eingesetzt werden. Bei Personen mit vorbestehender Depression oder einer Anamnese einer rezidivierenden Depression sollte Flunarizin nicht eingesetzt werden.

Da eine Behandlung mit Flunarizin häufig mit Müdigkeit einhergeht, wird Flunarizin am Abend eingenommen. Die Behandlung kann mit 5 mg am Abend begonnen werden und bei guter Wirksamkeit auch auf 10 mg am Abend erhöht werden. Beachtet werden muss die lange Halbwertszeit von Flunarizin, deshalb kann die Therapie auch mit Einnahme an jedem 2. Tag erfolgen. Die Umstellung sollte bei Ansprechen auf die Therapie nach 4–8 Wochen erfolgen. Nach einem halben Jahr sollte die weitere Therapieindikation durch einen Auslassversuch geprüft werden, bei Wiedezunahme der Migräne kann die Behandlung erneut begonnen werden.

Tabelle 8: Substanzen zur Migräneprophylaxe mit hoher/guter wissenschaftlicher Evidenz

Wirkstoff	Dosierung	Nebenwirkungen (Auswahl)	Kontraindikationen (Auswahl)
Propranolol	40–240 mg	H: Müdigkeit, arterielle Hypotonie G: Schlafstörungen, Schwindel S: Hypoglykämie, Bronchospasmus, Bradykardie, Magen-Darm-Beschwerden, erektile Dysfunktion	A: AV-Block, Bradykardie, Herzinsuffizienz, Sick-Sinus-Syndrom, Asthma bronchiale R: Diabetes mellitus, orthostatische Dysregulation, Depression
Bisoprolol*	5–10 mg		
Metoprolol	50–200 mg		
Flunarizin**	5–10 mg	H: Müdigkeit, Gewichtszunahme G: gastrointestinale Beschwerden, Depression S: Hyperkinesen, Tremor, Parkinsonoid	A: fokale Dystonie, Schwangerschaft, Stillzeit, Depression R: M. Parkinson in der Familie
Topiramamat	25–100 mg	H: Müdigkeit, kognitive Störungen, Gewichtsabnahme, Parästhesien G: Geschmacksveränderungen, Psychosen, Nierensteine, Depression S: Engwinkelglaukom	A: Niereninsuffizienz, Nierensteine, <b>Frauen im gebärfähigen Alter</b> , Engwinkelglaukom R: Depression, Angststörung, geringes Körpergewicht, Anorexie
Valproinsäure*	500–1000 mg	H: Müdigkeit, Schwindel, Tremor G: Hautausschlag; Haarausfall, Gewichtszunahme S: Leberfunktionsstörungen	A: Leberfunktionsstörungen, Schwangerschaft (Neuralrohrdefekte), Frauen im gebärfähigen Alter, <b>Männer müssen empfangnisverhütende Maßnahmen ergreifen</b> , Alkoholmissbrauch
OnabotulinumtoxinA bei chronischer Migräne	155–195 U i.m.	G: muskelkaterartige Beschwerden, kosmetisch unerwünschte Effekte, Nackenmuskelschwäche	A: Myasthenia gravis R: Antikoagulation
Amitriptylin	50–75 mg	H: Müdigkeit, Mundtrockenheit, Schwindel, Gewichtszunahme	A: Herzinsuffizienz, Glaukom, Prostatahypertrophie, -adenom

Nebenwirkungen gegliedert in: H: häufig; G: gelegentlich; S: selten; Kontraindikationen gegliedert in: A: absolut, R: relativ, \*off-label, \*\*bei Flunarizin Therapiepause nach 6 Monaten



### 4.2.3 Antikonvulsiva

#### Empfehlungen

- Topiramamat ist in der Prophylaxe der Migräne wirksam.
- Topiramamat ist auch wirksam zur Prophylaxe der chronischen Migräne und des MOH.
- **Topiramamat ist zur Migräneprophylaxe in der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hoch wirksame Empfängnisverhütung anwenden, kontraindiziert.**
- Valproinsäure hat sich zwar in Studien ebenfalls als wirksam erwiesen. Allerdings ist die Substanz nicht für diese Indikation zugelassen worden und kein pharmazeutischer Hersteller eines Valproinsäure-Präparats hat einem Off-label-Einsatz zugestimmt. Gemäß dem G-BA-Beschluss besteht eine Off-label-Indikation zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen ab 18 Jahren, ausgenommen gebärfähige Patientinnen, wenn eine Behandlung mit anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist.
- **Verschreibende Ärzte sollten männliche Patienten über das potenzielle Risiko neurologischer Entwicklungsstörungen bei Kindern informieren und mit ihnen die Notwendigkeit besprechen, während der Anwendung von Valproat und für drei Monate nach Beendigung der Behandlung, eine zuverlässige Empfängnisverhütung für ihn und seine Partnerin, in Betracht zu ziehen.**

Die Wirkung von Topiramamat in der Migräneprophylaxe konnte durch zahlreiche randomisierte Studien belegt werden (298–300). In einer Metaanalyse von sechs randomisierten, placebokontrollierten Studien ergab sich für die 50 %-Responderrate eine Ratio von 2,67 (50 % KI 1,94–3,66) für den Vergleich von Topiramamat mit Placebo (301). Gemäß Fachinformation soll Topiramamat zur Prophylaxe von Migränekopfschmerzen bei Erwachsenen nach sorgfältiger Abwägung möglicher alternativer Behandlungsmethoden eingesetzt werden. Die Eindosierung von Topiramamat sollte langsam einschleichend erfolgen mit  $2 \times 12,5$  oder  $2 \times 25$  mg. Als Zieldosis sollten  $2 \times 50$  mg (falls notwendig, bis  $2 \times 100$  mg) pro Tag angestrebt werden. Es besteht eine Dosis-Wirkungs-Beziehung bzgl. Wirksamkeit und Gewichtsverlust (302). Limitierend bei der Anwendung von Topiramamat sind vor allem kognitive Nebenwirkungen, die fast ausschließlich in der Titrationphase auftreten (303), aber auch depressive Verstimmungen.

In der HER-MES-Studie wurden die Verträglichkeit und die Wirkung von Topiramamat im Vergleich zu Erenumab mit einem doppelblinden, placebokontrollierten Doppel-Dummy-Design prospektiv untersucht. Es wurden 777 Patienten randomisiert. Bei einem sehr starren Aufdosierungsschema für Topiramamat bis zu einer Tagesdosis von 50–100 mg/Tag erwies sich Erenumab in der 70- oder 140-mg-Dosis als verträglicher (Abbruch wegen Nebenwirkungen bei 38,9 % der Topiramamat-Gruppe vs. 10,6 % in der Erenumab-Gruppe) und wirksamer. Der Anteil der Patienten, die einen mindestens 50 %igen

Rückgang der Migränekopfschmerztag verzeichneten, betrug 55,4% in der Erenumab-Gruppe vs. 31,2% in der Topiramat-Gruppe (304).

Aus kleineren Studien und Subgruppenanalysen bestehen auch Hinweise für die Wirksamkeit bei Medikamentenübergebrauch und bei chronischer Migräne (300, 305, 306). In der TOP-PRO-Studie wurde doppelblind und randomisiert die Wirksamkeit von 100 mg Topiramat mit 160 mg Propranolol bei CM verglichen. Allerdings wurden, bedingt durch die Corona-Pandemie, weniger Patienten randomisiert als geplant. Im Durchschnitt gingen die Migränetag nach der 24-wöchigen Therapiephase im Vergleich zur Baseline in der Topiramat-Gruppe (n = 46) um  $5,3 \pm 1,2$  Tage zurück und in der Propranolol-Gruppe (n = 49) um  $7,3 \pm 1,1$  Tage ( $p = 0,226$ ). Die Wirkeffekte der beiden Substanzen waren vergleichbar. In einer offenen Phase-IV-Studie wurden die Belastung durch Kopfschmerzen, die Einschränkungen in der Produktivität und die Depressivität anhand von Fragebögen erfasst. Beide Gruppen besserten sich, wobei die mit Topiramat behandelten Patienten signifikant schlechter abschnitten. Im Vergleich zur Baseline verbesserten sich in Woche 30 der HIT-6-Score um 5,6 vs. 1,3 Punkte, der PHQ-9 (9-item Patient Health Questionnaire Quick Depression Assessment) Score um 2,1 vs. 0,5 Punkte und der FIMQ (Functional Impact of Migraine Questionnaire) um 16,5 vs. 5,1 Punkte (307). In Kombination mit Nortriptylin war Topiramat wirksam bei Patienten, die auf eine Monotherapie nicht ansprachen (308).

**Zur Migräneprophylaxe ist Topiramat in der Schwangerschaft kontraindiziert. Topiramat muss abgesetzt werden, wenn die Patientin schwanger wird oder eine Schwangerschaft plant. Patientinnen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung und für mindestens 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Topiramat eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden.**

Valproinsäure konnte in mehreren Studien eine deutliche Reduktion der Attackenfrequenz, aber nicht der Intensität der Migräneattacken belegen (309, 310). In einer Metaanalyse von 7 placebokontrollierten Studien mit 782 Teilnehmern und 7 kontrollierten Studien gegen aktive Vergleichsprodukte mit 554 Teilnehmern war die aktive Behandlung mit Valproat-Medikamenten gegenüber Placebo für die 50 %-Responderrate signifikant überlegen (Odds Ratio, 4,02; 95% KI 2,17–7,44; I<sup>2</sup> = 66%) (311).

**Eine retrospektive Beobachtungsstudie in drei nordeuropäischen Ländern weist auf ein erhöhtes Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern (im Alter von 0 bis 11 Jahren) hin, 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. Verschreibende Ärzte sollten daher männliche Patienten über das potenzielle Risiko neurologischer Entwicklungsstörungen bei Kindern informieren und mit ihnen die Notwendigkeit besprechen, während der Anwendung von Valproinsäure und für drei Monate nach Beendigung der Behandlung eine zuverlässige Empfängnisverhütung für ihn und seine Partnerin in Betracht zu ziehen.**

Valproinsäure ist allerdings nicht für die Prophylaxe der Migräne zugelassen. Gemäß dem Beschluss des G-BA vom 18.8.22 wurde der Off-label-Use von Valproinsäure im Erwachsenenalter wie folgt festgelegt: Migräneprophylaxe von Erwachsenen ab 18 Jahren, ausgenommen gebärfähige Patientinnen, wenn eine Behandlung mit anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist. Verordnung und Überwachung der Therapie dürfen nur durch

Fachärztinnen und Fachärzte für Nervenheilkunde, für Neurologie und/oder Psychiatrie oder für Psychiatrie und Psychotherapie erfolgen.“

Für Lamotrigin (312) und Levetiracetam (313, 314) konnte in kleineren nicht placebokontrollierten Studien eine Reduktion der Häufigkeit von Migräneattacken bei Patienten mit Migräne gezeigt werden. Lamotrigin ist in der Reduktion der Häufigkeit von Migräneattacken bei Patienten mit einer Migräne mit, nicht aber ohne Aura wirksam (315). In einer Vergleichsstudie zeigte Zonisamid eine ähnlich gute Wirksamkeit wie Topiramate (316).

#### 4.2.4 Antidepressiva

##### Empfehlungen

- Amitriptylin ist in der Prophylaxe der Migräne wirksam
- SSRIs sind in der Prophylaxe der Migräne nicht wirksam.

Amitriptylin ist in der Migräneprophylaxe nur in methodisch weniger guten älteren Arbeiten belegt (317–323). Eine Metaanalyse aus 2015 belegt allerdings die Wirksamkeit (302). Auch in einer Metaanalyse von 2017 ergab sich im paarweisen Vergleich zu Placebo für Amitriptylin eine signifikante Abnahme der Kopfschmerzfrequenz und eine signifikant höhere 50 %-Responderrate (324). Amitriptylin hat eine vergleichbare Wirksamkeit wie Topiramate (325). Amitriptylin ist nach der Post-hoc-Auswertung einer älteren Studie auch bei der chronischen Migräne wirksam (326). In einer jüngeren Vergleichsstudie waren 25 mg Amitriptylin und 3 mg Melatonin nach 3 Monaten Therapiedauer bei episodischer Migräne gleich wirksam in der Reduktion der monatlichen Migränetage (327). Die beste Wirkung bestand nach der Einnahme über 4 Monate, sodass es entscheidend ist, dass das Präparat ausreichend lange eingesetzt wird. Amitriptylin sollte bevorzugt zur Prophylaxe gegeben werden, wenn eine Kombination mit einem Kopfschmerz vom Spannungstyp, chronisch neuropathischen Schmerzen oder chronischen Rückenschmerzen vorliegt oder wenn – wie häufig bei chronischen Schmerzen – eine zusätzliche Depression besteht. Opipramol (50–150 mg) hat seine Wirksamkeit in einer älteren Studie belegt (328). Venlafaxin ist ein Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, für den 2 kleinere kontrollierte positive Studien vorliegen (329, 330). In einer Nichtunterlegenheitsstudie reduzierten 25 mg Amitriptylin und 37,5 mg Venlafaxin pro Tag über 8 Wochen die Anzahl der Migräneattacken in vergleichbarer Weise (331). Opipramol und Venlafaxin haben in Deutschland keine Zulassung für die Migräneprophylaxe.

## 4.2.5 Medikamente zur Migräneprophylaxe mit geringerer Evidenz

### Empfehlungen

- Acetylsalicylsäure hat eine geringe Wirksamkeit zur Migräneprophylaxe.
- Nahrungsergänzungsmittel mit einer Wirksamkeit in der Migräneprophylaxe umfassen Magnesium, Pestwurz, Riboflavin und Coenzym Q10. Die wissenschaftliche Evidenz ist aber gering.
- Eine geringe Wirksamkeit haben Gabapentin und Levetiracetam.
- Einige Sartane und ACE-Hemmer haben eine migräneprophylaktische Wirkung. Sie eignen sich besonders bei Patienten mit arterieller Hypertonie.

### 4.2.5.1 Analgetika

Grundsätzlich widerspricht der Einsatz von Analgetika zur vorbeugenden Therapie dem Konzept des Kopfschmerzes durch Medikamentenübergebrauch, da formal jeder Tag der eingenommenen Analgetika-Prophylaxe als Einnahmetag gewertet werden müsste. Die Studien zu den Schmerzmitteln waren alle von eher kürzerer Dauer, sodass sich dieses Problem in den Studiendaten nicht abbilden kann. Folglich spielt diese Substanzklasse im klinischen Alltag eine sehr untergeordnete Rolle und ist allenfalls zur kurzfristigen „Prophylaxe“ geeignet. Da allerdings eine gewisse Evidenzlage vorliegt, wird diese hier dennoch diskutiert. Insgesamt ist die Evidenzlage eher mäßig. In Sondersituationen wie z. B. der menstruellen Migräne ist der Einsatz von z. B. Naproxen in der Kurzzeitprophylaxe gerechtfertigt, siehe hierzu gesondertes Kapitel der Leitlinie.

#### Acetylsalicylsäure

Acetylsalicylsäure (ASS) hat in einer niedrigen Dosis von 100–300 mg/d wahrscheinlich eine geringe migräneprophylaktische Wirkung.

In einer multinationalen, multizentrischen, doppelblinden, aktiv kontrollierten Phase-III-Studie wurden die Wirksamkeit und die Sicherheit von 300 mg Acetylsalicylsäure (n = 135) im Vergleich zu 200 mg Metoprolol (n = 135) bei der Prophylaxe von Migräne (mit 2–6 Attacken pro Monat) untersucht (332). Insgesamt wurden 270 Patienten im Alter von 18 bis 65 Jahren eingeschlossen. Der primäre Endpunkt war die Gleichwertigkeit der Wirksamkeit, definiert als 50 %-Response. Einer 4-wöchigen Placebophase folgte eine 16-wöchige Verumphase. In beiden Behandlungsgruppen verbesserte sich die Attackenfrequenz während des Studienzeitraums. Dabei ergab sich eine Reduktion von 3 auf 2 Attacken in der ASS-Gruppe und eine Reduktion von 3 auf 1 in der Metoprolol-Gruppe. 45,2 % aller Metoprolol-Patienten waren Responder im Vergleich zu 29,6 % unter ASS. Medikamentenbedingte unerwünschte Ereignisse traten in der ASS-Gruppe (37) seltener auf als in der Metoprolol-Gruppe (73). Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass Metoprolol der ASS bei der Migräneprophylaxe überlegen ist. Die ASS-Responderrate war in dieser Studie vVergleichbar mit der Placeborate anderer Studien.

In einer älteren und sehr kleinen doppelblinden Cross-over-Studie wurden 28 Patienten im Alter von  $31 \pm 14$  Jahren nach einer 8-wöchigen Baseline-Phase 3 Monate lang mit Acetylsalicylsäure und weitere 3 Monate lang mit Metoprolol behandelt (333). Die Anfallshäufigkeit wurde mit beiden Therapieschemata signifikant reduziert. Eine 50 %-Response wurde mit Metoprolol in 14 Fällen und mit ASS in nur 3 Fällen beobachtet.

Die Einnahme von ASS (325 mg jeden zweiten Tag) wurde auch bei der US-amerikanischen randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Physicians' Health Study untersucht (334). Dabei wurde in jährlichen Fragebögen zur Nachbeobachtung unter anderem auch das Auftreten von Migräneattacken abgefragt. Von den Personen, die randomisiert ASS erhielten, berichteten 6,0 % über Migräne, während 7,4 % der Teilnehmer der Placebogruppe das Auftreten von Migräne berichteten. Der Unterschied ist signifikant. Insgesamt ist der gewählte Endpunkt allerdings aus heutiger Sicht ungewöhnlich und nicht mehr ausreichend.

Eine Auswertung der randomisierten Women's Health Study mit Anwendung von niedrig dosiertem Aspirin und Vitamin E bei 39.876 weiblichen Angehörigen des Gesundheitssystems im Alter von  $>45$  Jahren wurden Frauen mit häufigen Migräneanfällen entweder mit 100 mg Aspirin jeden zweiten Tag ( $n = 525$ ) oder Placebo ( $n = 476$ ) untersucht (335). Die Frequenz der Attacken wurde, wie die anderen Endpunkte, anhand von Fragebögen 12 Monate und 36 Monate nach der Randomisierung sowie anhand von monatlichen Tagebüchern bewertet. Frauen, die Aspirin erhielten, berichteten über eine Reduktion der Migränezfrequenz (59,6 % vs. Placebo 56,4 %,) nach 36 Monaten. Diese Reduktion war wie auch der Schweregrad der Migräneattacken, die Dauer der Attacken und die migränebedingte Arbeitsunfähigkeit statistisch nicht signifikant unterschiedlich.

### **Nicht steroidale Antirheumatika (NSARs)**

Die Datenlage für NSARs ist etwas breiter. Es existieren mindestens 23 kontrollierte Studien zu 10 verschiedenen NSARs. Die Bedenken bezüglich des Kopfschmerzes durch Übergebrauch sind allerdings ähnlich. Insgesamt konnte ein geringer, aber insgesamt signifikanter Nutzen für Naproxen gezeigt werden. Ähnliche Trends zeigten sich für Flurbiprofen, Ketoprofen und Mefenaminsäure. Die Studien sind zumeist alt. Die Endpunkte und die Datenqualität werden den heutigen Ansprüchen nicht gerecht. Einige Studien werden im Folgenden exemplarisch aufgeführt.

In einer sehr frühen Studie wurde Naproxen-Natrium in einer doppelblinden, placebokontrollierten Cross-over-Studie an 34 Patienten zur Migräneprophylaxe untersucht. Die Präferenz für das Medikament und die therapeutische Wirkung wurden sowohl von den Patienten als auch von den Prüfarzten bewertet. Ein Endpunkt, der den heutigen Voraussetzungen nicht gerecht wird. In der Studie bevorzugten beide das Medikament gegenüber Placebo. Aus den täglichen Aufzeichnungen der Patienten wurde ein Index der Migräneaktivität errechnet, der eine signifikante Verringerung des Schweregrads der Kopfschmerzen, der Dauer, der Behinderung und der benötigten Medikamente zeigte.

Eine 20-wöchige, placebokontrollierte, doppelblinde Cross-over-Studie untersuchte eine Dosis von 100 mg Flurbiprofen 2-mal täglich gegen Placebo für jeweils 8 Wochen (336). Die Substanz reduzierte signifikant die Migräneintensität ( $p < .05$ ), die Gesamtzahl der Stunden mit Migräne ( $p < .015$ ) und

die Häufigkeit der Einnahme von anderen Schmerzmitteln ( $p < .015$ ). Die Verringerung der Migränehäufigkeit erreichte keine statistische Signifikanz ( $p < .10$ ).

#### 4.2.5.2 Weitere Substanzen

##### Magnesium

Magnesium wird aufgrund der wenigen Nebenwirkungen und bei Zurückhaltung bezüglich einer „echten“ medikamentösen Prophylaxe relativ häufig eingesetzt.

In einer Dosis von 2 x täglich 10 mmol konnte in multizentrischen, prospektiven, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien keine Wirksamkeit gezeigt werden (337). 35 Patienten hatten Magnesium und 34 Placebo erhalten. Die Zahl der Responder betrug 10 in jeder Gruppe (28,6 % unter Magnesium und 29,4 % unter Placebo).

In einer etwas größeren Studie wurden 81 Patienten nach einer 4-wöchigen Baseline-Phase für 12 Wochen untersucht und mit entweder 1 x 600 mg (24 mmol) Magnesium-Trimagnesiumdicitrat oder Placebo behandelt (338). In den Wochen 9–12 verringerte sich die Anfallshäufigkeit in der Magnesium-Gruppe um 41,6 % und in der Placebogruppe um nur 15,8 % ( $p < 0,05$ ). Die Anzahl der Tage mit Akutmedikation gingen in der Magnesium-Gruppe ebenfalls deutlich zurück. Unerwünschte Ereignisse waren Durchfall (18,6%) und Magenreizungen (4,7%).

Eine monozentrische, randomisierte, kontrollierte Cross-over-Studie untersuchte die Wirksamkeit von Magnesiumoxid im Vergleich zu Valproat (339). Verglichen wurden Magnesiumoxid 500 mg und 2 x 400 mg Valproat über je 8 Wochen. Dabei wurde die Endphase der 8 Wochen mit dem Ausgangswert verglichen. 63 Patienten konnten analysiert werden. Diese Studie hat einige Schwächen und ist dementsprechend von begrenzter Aussagekraft. Die Autoren schlussfolgerten, dass 500 mg Magnesiumoxid in der Migräneprophylaxe ähnlich wirksam zu sein scheint wie Valproat und ohne signifikante Nebenwirkung sei.

In einer zweiten Vergleichsstudie der Substanzen wurden 82 Patienten in eine Valproat-, 70 in eine Magnesium-plus-Valproat- und 70 Patienten in eine Magnesium-Gruppe randomisiert (340). Der Baseline folgte eine dreimonatige Behandlung. Es zeigte sich eine signifikante Verringerung aller untersuchten Migräneparameter für alle Gruppen im Vergleich zum Ausgangswert. Im direkten Vergleich zu den anderen Gruppen konnte für die Magnesium-Gruppe eine Unterlegenheit gegenüber beiden anderen Gruppen in Bezug auf die Kopfschmerztage gezeigt werden. Die Lebensqualität-Parameter (MIDAS und HIT-6) zeigten sich im Vergleich zu den Ausgangswerten in allen Gruppen signifikant verbessert. Wobei erneut im direkten Vergleich die Magnesium-Gruppe auch hier signifikant schlechter abschnitt als die anderen beiden anderen Studienarme. Dieses zeigt allerdings nicht die Unwirksamkeit, da kein Placeboarm mitgeführt wurde.

Insgesamt sind die Studiendaten nicht völlig schlüssig und die Reduktion der Attackenfrequenz durch Magnesium nicht sehr ausgeprägt. Die Akzeptanz und Verträglichkeit der Therapie sind im klinischen Alltag allerdings sehr gut. Höher Dosierungen werden wegen Diarrhöen allerdings nicht immer erreicht. In Summe eignet sich Magnesium für Patienten, die eine medikamentöse Therapie mit einem dafür zugelassenen Medikament nicht wünschen.

**Pestwurzextrakt**

Pestwurzextrakt (Petadolex, engl.: butterbur) hat seine Wirksamkeit in 2 placebokontrollierten Studien belegt.

In einer Sekundäranalyse einer randomisierten, placebokontrollierten kleinen Parallelgruppenstudie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit eines speziellen Pestwurzextrakts (Petadolex) zur Migräneprophylaxe wurden nach 4-wöchiger Baseline-Phase Patienten entweder mit zwei Kapseln Pestwurz (25 mg) zweimal täglich (33 Patienten) oder mit Placebo (27) behandelt (341). Die Attackenhäufigkeit/Monat sank binnen 3 Monaten in der Pestwurz-Gruppe von 3,4 auf 1,8 ( $p = 0,0024$ ) und in der Placebogruppe von 2,9 auf 2,6 (n. s.). Die Responderrate betrug 45 % in der Verum- und 15 % in der Placebogruppe.

Auch für die höhere Dosierung besteht Evidenz. In einer etwas größeren ( $n = 245$ ), dreiarmligen, randomisierten Studie wurde 75-mg-Pestwurzextrakt 2 x täglich mit 50 mg 2 x täglich und Placebo verglichen (342). Der primäre Endpunkt war definiert als die prozentuale Reduktion der Migräneattacken/Monat nach 4 Monaten. Es zeigte sich eine 48 %ige Reduktion für die 2 x 75-mg-Dosis und eine 36 %ige Reduktion für die 2 x 50-mg-Dosis. Nur die höhere Dosis war gegenüber Placebo (minus 26%) überlegen. Die 50%-Responderrate war mit 68 % in 2 x 75 mg ebenfalls Placebo überlegen (49%,  $p < 0,05$ ).

In extrem seltenen Fällen kam es in der Vergangenheit zu schwerwiegenden Leberfunktionsstörungen. Die Substanz Pestwurzextrakt ist in Deutschland und Österreich nicht mehr als Arzneimittel erhältlich.

**Weitere Substanzen**

Auch Mutterkraut (engl.: feverfew) als CO<sub>2</sub>-Extrakt war in 2 Studien wirksam (343–345). In dieser Form wird Mutterkraut in Deutschland nicht vertrieben. Der Einsatz anderer Formen von Mutterkraut ist nicht untersucht und kann nicht empfohlen werden.

2 prospektive, offene Studien und 2 kleinere randomisierte, doppelblinde Studien untersuchten die Wirksamkeit von Memantin (346–348). Dabei untersuchten die doppelblinden Studien eine Dosierung von 5–10 mg/Tag und konnten eine Reduktion von 3,6 bzw. 5,07 Migränetagen/Monat zeigen (349).

Drei monozentrische Studien (alle aus demselben Zentrum) berichten die Wirksamkeit von subkutanem Histamin zur Migräneprophylaxe (350–352). Laut diesen Autoren reduziert die Injektion von N-alpha-Methylhistamin (1–10 ng 2-mal/Woche) die Häufigkeit von Migräneattacken im Vergleich zu Placebo. Die Kopfschmerzhäufigkeit ging in der Histamin-Gruppe nach 4 Wochen von 3,8 auf 0,5 zurück, während sie bei Placebo nur von 3,6 auf 2,9 Attacken zurückging ( $p < 0,0001$ ). Juckreiz an den Injektionsstellen war die einzige gemeldete und signifikante unerwünschte Wirkung.

Von den Dopaminagonisten ist möglicherweise Alpha-Dihydroergocryptin wirksam (353).

Zu hoch dosiertem Vitamin B<sub>2</sub> (Tagesdosis 2 x 200 mg) liegen nur kleinere placebokontrollierte Studien vor, die eine Wirksamkeit dieser Substanz nahelegen. Beide Studien wurden von derselben Autorengruppe veröffentlicht (354, 355). Zudem existiert gewisse Evidenz aus offenen Studien und

Studien mit Kindern. Als Nebenwirkung wird dabei eine intensive Gelbfärbung des Urins beschrieben, darüber hinaus bestehen keine schwerwiegenden Nebenwirkungen oder Kontraindikationen.

Die Wirksamkeit von Coenzym Q10 (Tagesdosis  $3 \times 100$  mg) wurde bisher in einer kleinen bizenrischen placebokontrollierten Studie positiv getestet (356). Es zeigte sich eine Reduktion der Attackenfrequenz, die bis 4 Monate nach der Behandlung signifikant wirksamer war als Placebo. Die 50 %-Response betrug 47,6 % für CoQ10 gegenüber 14,3 % für Placebo ( $p = 0,02$ ).

Dagegen konnte in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie bei Kindern und Jugendlichen keine Überlegenheit von Coenzym Q10 gegenüber Placebo gezeigt werden (357). In Deutschland ist Coenzym Q10 in Kombination mit Magnesium und Vitamin B2 sowie kombiniert mit Omega-3-Fettsäuren sowie weiteren Beerenextrakten und Vitaminen als diätetisches Lebensmittel erhältlich. Die Kombination reduziert im Vergleich zu Placebo die Schwere der Migräneattacken, allerdings nicht die Häufigkeit (358). Die Migränetage pro Monat sanken von 6,2 auf 4,4 Tage unter Verum und von 6,2 auf 5,2 Tage in der Placebogruppe ( $p = 0,23$ ). Der HIT-6 verringerte sich um 4,8 Punkte im Vergleich zu 2 Punkten in der Placebogruppe ( $p = 0,01$ ).

Die Resultate für Gabapentin sind unterschiedlich bis widersprüchlich (359, 360). Verschiedene doppelblinde Studien untersuchten 1200–3000 mg/Tag. Eine frühe Studie zeigte eine Reduktion der Migränehäufigkeit (38,4 % vs. 13 % Placebo) und der Intensität. In einer zweiten Studie konnten bei 46,4 % der Patienten eine 50 %ige Response der monatlichen Migränehäufigkeit ( $P = 0,006$ ) und ein Rückgang der durchschnittlichen Migränetage ( $p = 0,008$ ) gezeigt werden. Die größte Studie mit insgesamt 523 Patienten, welche allerdings auf mehrere Studienarme verteilt waren, fand keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der aktiven Behandlung und Placebo bezüglich der Reduktion der Migränekopfschmerzstage (361).

Eine neuere offene Studie untersucht den Einsatz von Levetiracetam in der prophylaktischen Behandlung der episodischen Migräne bei 50 Patienten (362). Die Daten deuten darauf hin, dass Levetiracetam ein gewisses Potenzial für die prophylaktische Behandlung von episodischer Migräne hat. Die Evidenzqualität ist allerdings gering.

#### 4.2.5.3 ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptorblocker (Sartane)

Im Kontext Migräneprophylaxe ist der Wirkmechanismus von Sartanen und ACE-Hemmern bisher nicht verstanden. Präklinische Studien deuten darauf hin, dass das Renin-Angiotensin-System im Gehirn eine Rolle bei der Weiterleitung von nozizeptiven Signalen, neurogener Entzündung, endothelialer Dysfunktion und oxidativem Stress spielt (363). Insgesamt fehlen aber Dosis-Wirkungs-Studien und größere Wirksamkeitsstudien.

##### ACE-Hemmer

Es wurden bisher 3 ACE-Hemmer in doppelblinden randomisierten Studien untersucht und jeweils mit Placebo verglichen. Lisinopril ( $2 \times 10$  mg) wurde im Rahmen einer doppelblinden, placebokontrollierten Cross-over-Studie an 60 Patienten im Alter von 19–59 Jahren mit Migräne mit 2 bis 6 Anfällen pro Monat über 12 Wochen untersucht (364). Es zeigte sich eine Reduktion der Stunden und Tage mit Kopfschmerzen, der Migränetage und des Kopfschmerz-Schweregrad-Index.



Die ITT-Analyse bestätigte die Unterschiede zugunsten von Lisinopril. Enalapril zeigte eine dem Placebo überlegene 50%-Response und verringerte die Kopfschmerzschwere und -dauer (365). Dieses wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten iranischen Studie mit 10 mg Enalapril vs. Placebo bei 40 Migränepatienten über einen Zeitraum von 2 Monaten verglichen. Eine ältere Captopril-Studie mit insgesamt 26 Teilnehmern zeigte eine Reduktion des Migräne-Index (Anzahl der Attacken\*Dauer\*Schwere). In dieser randomisierten Doppelblind-Studie erfolgte die Behandlung über 4 Monate mit 25 mg Captopril (3-mal täglich) oder Placebo (366). Übereinstimmend berichteten die Studien Husten als Nebenwirkung. Unter Lisinopril berichteten im VerumaArm signifikant mehr Patienten über Schwindel als Nebenwirkung.

### Angiotensin (AT)-Blocker

Eine kleine placebokontrollierte Cross-over-Studie mit 60 Patienten, die unter 2–6 Migräneattacken monatlich litten, untersuchte Candesartan (367). Nach einer 4-wöchigen Placebophase erhielten sie 3 Monate lang randomisiert entweder 1-mal täglich 16 mg Candesartan oder Placebo, anschließend die jeweils andere Medikation. Primärer Endpunkt war die Zahl der Kopfschmerztage. In den 12 Behandlungswochen litten die Patienten unter Placebo an 18,5 Tagen, unter Verum an 13,6 Tagen unter Schmerzen. Candesartan schnitt auch bezüglich Migräne- und Kopfschmerzdauer, Stärke der Schmerzen und Behinderungsgrad besser ab, dagegen konnte die Lebensqualität nicht günstig beeinflusst werden. In einer 2. Studie wurde Candesartan bezüglich der Wirksamkeit und der Nebenwirkungen mit Propranolol und Placebo verglichen (368). Die wichtigste Zielgröße war die Zahl der Tage mit moderaten oder schweren Kopfschmerzen, die mindestens 4 Stunden dauerten oder durch die Einnahme der üblichen Arzneien behandelt werden mussten. Sekundäre Studienparameter waren die Zahl der Kopfschmerztage, die Dauer der Kopfschmerzen in Stunden, deren Intensität, die Dosierung von Analgetika und Triptanen, die Zahl der krankheitsbedingten Fehltage und schließlich die Zahl der Responder – definiert als Patienten, bei denen sich die Zahl der Migränetage im Vergleich zum Ausgangswert mindestens halbierte. Beim primären Studienziel waren Candesartan und Propranolol fast gleich wirksam und beide besser als Placebo. Der Ausgangswert von durchschnittlich 4,82 Migränetagen in 4 Wochen sank mit Candesartan auf 2,95 und mit Propranolol auf 2,91 (Placebo 3,53). Auch bei den meisten sekundären Zielwerten waren die beiden Medikamente dem Placebo eindeutig überlegen, mit Ausnahme der Tage mit Kopfschmerzen bei Propranolol, der Anzahl von Analgetika-Dosen bei Candesartan und der Fehltage bei der Arbeit, die keine der beiden Arzneien signifikant reduzieren konnte.

Der zweite untersuchte Angiotensin-Rezeptorblocker ist Telmisartan (369). Hier wurden 80 mg an 95 Migränepatienten mit 3 bis 7 Migräneanfällen in 3 Monaten randomisiert und doppelblind gegen Placebo untersucht. Der primäre Endpunkt war die Verringerung der Anzahl der Migränetage in den letzten 4 Wochen des 12-wöchigen Behandlungszeitraums im Vergleich zur 4-Wochen-Baseline. Die Reduktion betrug 1,65 für Telmisartan und 1,14 für Placebo. In korrigierten Post-hoc-Analysen zeigten sich eine Verringerung der Migränetage um 38 % unter Telmisartan gegenüber 15 % unter Placebo ( $p = 0,03$ ) und ein grenzwertig signifikanter Unterschied bei den 50%-Respondern (40 % vs. 25 %,  $p = 0,07$ ). Die Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse war bei beiden Behandlungen ähnlich.

### 4.3 Monoklonale Antikörper gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor zur Prophylaxe der episodischen Migräne

#### Empfehlungen

- Die monoklonalen Antikörper gegen CGRP (Eptinezumab, Fremanezumab und Galcanezumab) oder gegen den CGRP-Rezeptor (Erenumab) sind in der prophylaktischen Therapie der episodischen Migräne einer Behandlung mit Placebo überlegen.
- Die 50 %-Responderrate nach 3–6 Monaten liegt dabei zwischen 30 % und 62 %. Die 50 %-Responderraten für Placebo liegen zwischen 17 und 38 %.
- Die Wirksamkeit der monoklonalen Antikörper kann innerhalb von 4–12 Wochen evaluiert werden. Bei der chronischen Migräne kann ein verzögertes Ansprechen auftreten, sodass ein Ansprechen noch nach 5–6 Monaten beobachtet werden kann. Gemäß Zulassung ist der Behandlungserfolg nach 3 Monaten zu überprüfen (für Eptinezumab nach 6 Monaten).
- Ein direkter Vergleich der monoklonalen Antikörper untereinander ist aufgrund der aktuellen Datenlage nicht möglich.
- Erenumab wird im Vergleich zu Topiramaten seltener aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen abgesetzt.
- Erenumab ist im direkten Vergleich besser verträglich und wirksamer als Topiramaten. Vergleichende Studien zu anderen bisherigen Migräneprophylaktika liegen nicht vor.
- Die Wirksamkeit der monoklonalen Antikörper konnte auch für Patienten mit Kopfschmerzen bei Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln (MOH) gezeigt werden.
- Alle monoklonalen Antikörper sind zugelassen zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.
  
- Hinsichtlich der Kostenerstattung durch die GKV wurde vom G-BA für Fremanezumab und Galcanezumab ein beträchtlicher Zusatznutzen für erwachsene Patienten nur festgestellt, wenn diese auf keine der genannten medikamentösen Therapien mit den Wirkstoffklassen Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramaten, Amitriptylin (und bei der chronischen Migräne OnabotulinumtoxinA) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen. Für beide Produkte wurde für diese Population ebenfalls eine nationale Praxisbesonderheit vereinbart, sodass hieraus auch eine budgetneutrale Verordnung resultiert. Für Erenumab wurde vom G-BA auf Basis des eingereichten Nutzendossiers, basierend auf den Ergebnissen der HER-MES-Studie, ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber einer

Migräneprophylaxe mit Topiramat festgestellt. Eine Kostenerstattung zu lasten der GKV ist damit für Erenumab ohne Vortherapien möglich. Diese Regelung gilt rückwirkend ab dem 1.4.2022. Eine budget-neutrale Verordnung im Rahmen einer bundesweiten Praxisbesonderheit wird nur dann zuerkannt, wenn mindestens eine Vortherapie (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin oder OnabotulinumtoxinA) nicht wirksam war bzw. nicht vertragen wurde oder Kontraindikationen gegen alle genannten Wirkstoffe bestehen.

- Bei der episodischen Migräne ist ein Therapieerfolg definiert als eine Reduzierung der durchschnittlichen monatlichen Migränetage um 50 % oder mehr im Vergleich zur Vorbehandlung über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten. Bei der chronischen Migräne gilt eine Reduktion von 30 % oder mehr. Eine Dokumentation mit einem analogen oder digitalen Kopfschmerzkalender wird empfohlen.
- Alternative klinisch akzeptable Kriterien sind signifikante Verbesserungen von validierten, migränespezifischen, patientenbezogenen Outcome-Messungen wie eine 30 %ige Reduzierung des MIDAS-Scores für diejenigen mit Basiswerten über 20 oder eine Reduzierung der Punktzahl beim 6-Punkte-Headache-Impact-Test (HIT-6) um mindestens 5 Punkte.
- Bei fehlendem Ansprechen auf einen monoklonalen Antikörper kann ein Wechsel auf einen anderen monoklonalen Antikörper erwogen werden. Hierbei sind die Unterschiede in der Erstattungsfähigkeit hinsichtlich der Vortherapien zu berücksichtigen.
- Monoklonale Antikörper gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor sollen bei Schwangeren und während der Stillzeit nicht eingesetzt werden. Sie sollten nicht eingesetzt werden bei Frauen, die keine oder keine ausreichende Kontrazeption betreiben.
- Weiterhin sollten monoklonale Antikörper aus pathophysiologischen Überlegungen zurückhaltend eingesetzt werden bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung, ischämischem Insult, Subarachnoidalblutung oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit sowie entzündlichen Darmerkrankungen, COPD, pulmonaler Hypertension, M. Raynaud, Wundheilungsstörungen sowie nach Organtransplantation, bis entsprechende Sicherheitsdaten vorliegen. Für Kinder und Jugendliche gibt es bisher keine ausreichenden Informationen zur Verträglichkeit und Sicherheit. Eine Zulassung zur Anwendung im Kindes- und Jugendalter besteht bislang für keinen der Antikörper.

Bis zur Zulassung der monoklonalen Antikörper gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor (mAbs) standen für die medikamentöse Migräneprophylaxe die Betarezeptorenblocker Propranolol, Metoprolol und Bisoprolol, der Kalziumantagonist Flunarizin, die Antikonvulsiva Valproinsäure und

Topiramate sowie das trizyklische Antidepressivum Amitriptylin mit hohem Evidenzgrad zur Verfügung (370). Bei der chronischen Migräne ist auch Onabotulinumtoxin A wirksam. Die bisher eingesetzten Medikamente zur Migräneprophylaxe haben eine vergleichbare Wirkung. Als Zielkriterium wird laut den aktuellen Empfehlungen der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft die 50 %-Responderrate herangezogen (371). Diese beschreibt den Prozentsatz der Migränepatienten, bei denen es in der Regel nach 3-monatiger Therapie zu einer Reduktion der Migränetage/Monat um  $\geq 50$  % vom Ausgangswert kommt.

Die bisher verfügbaren Migräneprophylaktika sind bei vielen Patienten wirksam. Ein Problem der meisten bisherigen Migräneprophylaktika sind allerdings unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Dies erklärt, warum Adhärenz und Persistenz gering sind (372). Erste Analysen von Krankenversicherungsdaten legen nahe, dass die Therapietreue bei Anwendung von monoklonalen Antikörpern gegen CGRP bzw. den CGRP-Rezeptor gegenüber klassischen Prophylaktika deutlich höher ist. So war die Adhärenz in der CGRP-Antikörper-Gruppe um 56,5 % höher als in der Gruppe mit den herkömmlichen Prophylaxen, die Persistenz war um 61,1 % höher (373).

#### 4.3.1 Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) und Migräne

1990 identifizierten Goadsby und Edvinsson die wichtige Rolle von CGRP in der Pathophysiologie der Migräne (374, 375). Sie untersuchten systematisch Neuropeptide in Blutproben der Vena jugularis während akuter Migräneattacken. Dabei fanden sie heraus, dass während Migräneattacken CGRP ausgeschüttet wurde und dass die CGRP-Konzentration abnahm, wenn die Attacke erfolgreich mit Sumatriptan behandelt wurde. Die Ausschüttung von CGRP wird durch die Aktivierung von 5-HT<sub>1B</sub>- und 5-HT<sub>1D</sub>-Rezeptoren gehemmt. An diesen Rezeptoren greifen die Triptane im Rahmen der Attackentherapie an. Eingriffe in den CGRP-Kreislauf sind wirksam gegen Migräneattacken, wie u. a. eine Studie von Olesen und Diener zeigte, in der ein CGRP-Antagonist signifikant häufiger als Placebo Migräneattacken beendete (376).

Vier monoklonale Antikörper – Eptinezumab, Erenumab, Fremanezumab und Galcanezumab – wurden umfangreichen klinischen Studien bei episodischer und chronischer Migräne unterzogen und zeigten eine Überlegenheit gegenüber Placebo (377). Monoklonale Antikörper haben ein Molekulargewicht von um die 150 kDa und können die intakte Blut-Hirn-Schranke nicht in relevantem Umfang überwinden (378). Daher bezeichnet man diese als „large molecules“ im Gegensatz zu herkömmlichen Pharmaka und den „Gepanten“ (379), die „small molecules“ darstellen. Aufgrund des Herstellungsprozesses werden vollhumane, rekombinante Antikörper (Endung „umab“) von humanisierten Antikörpern, die noch murine Anteile enthalten, unterschieden (Endung „zumab“). Vollhumane und humanisierte monoklonale Antikörper sind spezifisch, führen nur in minimalem Umfang zur Bildung von Autoantikörpern und haben ein günstiges Nebenwirkungsprofil. Aufgrund der Größe sind keine relevanten zentralnervösen Nebenwirkungen zu erwarten. Bedingt durch den Abbau zu Aminosäuren, interagieren sie durch Umgehung hepatischer und renaler Eliminationsschritte nicht mit anderen Medikamenten. Monoklonale Antikörper müssen entweder subkutan oder intravenös verabreicht werden, wobei die entsprechenden Dosierungsintervalle zwischen 4 Wochen und 3 Monaten liegen. Es gibt bislang keine Studien, die einen möglichen Unterschied in Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit nachweisen konnten. Bildgebende

Studien legen aber zwischen Erenumab und Galcanezumab differente Wirkorte und -weisen im Gehirn nahe (380).

Die vier monoklonalen Antikörper sind bezüglich Dosierung, Anwendung, unerwünschter Arzneimittelwirkungen und Anwendungseinschränkungen in Tabelle 9 dargestellt.

**Tabelle 9: Dosierung, Anwendung, unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Anwendungseinschränkungen der monoklonalen Antikörper, modifiziert aus (381)**

Wirkstoff	Dosierung	Unerwünschte Wirkungen (UAW)	Kontraindikationen (KI) Anwendungsbeschränkungen (AB)
Erenumab	70 mg s. c. Fertigpen oder -spritze 140 mg s. c. Fertigpen oder -spritze alle 4 Wochen	häufig: Überempfindlichkeitsreaktionen wie Ausschlag, Schwellung/Ödem, Angioödem und Urtikaria; Obstipation, Pruritus, Muskelspasmen, Reaktion an der Injektionsstelle, anaphylaktische Reaktion möglich, Erhöhung des Blutdrucks möglich	<b>KI:</b> Überempfindlichkeit gegen die Substanz oder sonstige Bestandteile <b>AB:</b> Alter < 18 Jahre (keine Daten verfügbar); aus Gründen der Vorsicht eine Anwendung während der Schwangerschaft vermeiden Für Patienten mit schweren kardiovaskulären Erkrankungen liegen keine Sicherheitsdaten vor.
Fremanezumab	225 mg s. c. Fertigpen oder Fertigspritze 1 x monatlich 675 mg. S. c. (3 x 225 mg Fertigpen oder Fertigspritze) vierteljährlich	sehr häufig: Schmerzen an der Injektionsstelle, Verhärtung an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle häufig: Juckreiz an der Injektionsstelle gelegentlich: Ausschlag an der Injektionsstelle, Überempfindlichkeitsreaktionen wie Ausschlag, Pruritus, Urtikaria und Schwellung	<b>KI:</b> Überempfindlichkeit gegen die Substanz oder sonstige Bestandteile <b>AB:</b> Alter < 18 Jahre (keine Daten verfügbar); aus Gründen der Vorsicht eine Anwendung während der Schwangerschaft und bei schwerwiegenden kardiovaskulären Erkrankungen vermeiden
Galcanezumab	initial: 240 mg s. c. (2 x 120 mg Fertigpen) danach: 120 mg s. c. Fertigpen monatlich	sehr häufig: Schmerzen an der Injektionsstelle, Reaktionen an der Injektionsstelle häufig: Vertigo, Obstipation, Pruritus gelegentlich: Urtikaria, Selten: anaphylaktische Reaktion möglich	<b>KI:</b> Überempfindlichkeit gegen die Substanz oder sonstige Bestandteile <b>AB:</b> Alter < 18 Jahre (keine Daten verfügbar); aus Gründen der Vorsicht eine Anwendung während der Schwangerschaft vermeiden; schwerwiegende Herz-Kreislauf-Erkrankungen
Eptinezumab	100 mg i. v. alle 12 Wochen oder 300 mg i. v. alle 12 Wochen möglich	sehr häufig: Nasopharyngitis häufig: Überempfindlichkeitsreaktionen, Müdigkeit gelegentlich: infusionsbedingte Reaktionen (treten meist während der Infusion auf)	<b>KI:</b> Überempfindlichkeit gegen die Substanz oder sonstige Bestandteile, hereditäre Fructose-Intoleranz (HFI) <b>AB:</b> Alter < 18 Jahre (keine Daten verfügbar); aus Gründen der Vorsicht eine Anwendung während der Schwangerschaft vermeiden; kardiovaskuläre Erkrankungen; schwerwiegende neurologische Erkrankungen

Mit Ausnahme der HER-MES-Studie (siehe unten) gibt es bisher keine Studien, die die einzelnen Antikörper untereinander oder mit den bisher etablierten Migräneprophylaktika vergleichen. Um einen indirekten Vergleich zu ermöglichen, wird über die Studien die 50 %-Responderrate benutzt. Es muss aber berücksichtigt werden, dass die Einschlusskriterien und Definitionen der Endpunkte in den referierten Studien zum Teil unterschiedlich waren und daher ein direkter Vergleich der Wirksamkeit der einzelnen Antikörper nicht möglich ist. Im zweiten Teil der Übersicht werden die Ergebnisse für wichtige Untergruppen von Patienten beschrieben.

### 4.3.2 Erenumab zur Prophylaxe der episodischen Migräne

In der STRIVE-Studie, einer Phase-III-Studie bei der episodischen Migräne, erhielten Migränepatienten über einen Zeitraum von 6 Monaten einmal pro Monat entweder Erenumab 70 mg, 140 mg oder Placebo subkutan (382). Der primäre Endpunkt der Studie war die Änderung der Migränehäufigkeit zwischen der Baseline und den Monaten 4 bis 6, gemessen mit der mittleren Zahl der Migränetage pro Monat. Sekundäre Endpunkte waren die 50 %-Responderrate, die Zahl der Tage mit Einnahme von Akutmedikation und die Änderung der Lebensqualität, gemessen mit dem Migraine Physical Function Impact Diary (MPFID).

In die Studie wurden insgesamt 955 Patienten eingeschlossen (382). 319 erhielten Placebo, 317 die niedrige (70 mg) und 319 die hohe Dosis (140 mg) von Erenumab. Das mittlere Alter der Patienten betrug 41 Jahre und 85 % waren Frauen. 60 % benutzten zur Behandlung der Migräneattacken Triptane und 78 % Analgetika. 40% der Patienten hatten Erfahrung mit anderen Medikamenten zur Migräneprophylaxe. 40 % gaben an, dass frühere Migräneprophylaxen entweder nicht wirksam waren oder inakzeptable Nebenwirkungen hatten. In der Baseline-Phase hatten die Patienten im Mittel 8,2 Migränetage pro Monat und 9,3 Kopfschmerztag. Sie nahmen im Mittel an 3,4 Tagen pro Monat Triptane ein. Die Reduktion der Migränetage pro Monat betrug 3,2 in der 70-mg-Erenumab-Gruppe und 3,7 in der 140-mg-Erenumab-Gruppe. Diese war signifikant größer im Vergleich zu 1,8 Tagen in der Placebogruppe. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Die 50%-Responderrate, bezogen auf die monatlichen Migränetage, betrug 43,3 % für die niedrige Dosis und 50 % für die hohe Dosis von Erenumab, verglichen mit 26,6 % in der Placebogruppe. Auch dieser Unterschied war signifikant. Signifikante Unterschiede zeigten sich auch für die Einnahme spezifischer Migränemittel (z. B. Triptane), die um 1,1 Tage in der mit 70 mg behandelten Gruppe und um 1,6 Tage in der mit 140 mg behandelten Gruppe abnahm, verglichen mit 0,2 Tagen in der Placebogruppe. Die Scores auf der MPFID-Skala (Migraine Physical Function Impact Diary), welche die körperliche Beeinträchtigung misst, verbesserten sich signifikant um 4,2 und 4,8 Punkte in den Erenumab-Gruppen, verglichen mit 2,4 Punkten in der Placebogruppe. Die Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen war zwischen Erenumab und Placebo nicht signifikant unterschiedlich.

Die zweite Phase-III-Studie (ARISE) war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie, in die 577 Patienten mit episodischer Migräne eingeschlossen wurden (383). Die Patienten erhielten entweder alle 4 Wochen 70 mg Erenumab subkutan oder Placebo. Der primäre Endpunkt war die Abnahme der Migränetage pro Monat. Sekundäre Endpunkte waren die 50 %-Responderrate für Migränetage, die Veränderung der Tage, an denen eine migränespezifische symptomatische Akutmedikation eingenommen wurde (z. B. Triptane), und eine Verbesserung um 5 oder mehr

Punkte des „Migraine Physical Function Impact Diary Score“. Diese Endpunkte wurden am Ende der 3-monatigen Behandlungsphase erfasst.

Die Patienten waren im Mittel 42 Jahre alt und 85 % waren Frauen. Die Migräne bestand im Mittel seit 20 Jahren. Etwa die Hälfte der Patienten hatte eine Migräne mit Aura. Die Hälfte der Patienten hatte bisher keine Migräneprophylaxe erhalten. 60 Prozent der Patienten nahmen spezifische Migränemittel wie Triptane zur Behandlung akuter Migräneattacken ein. Die Zahl der Migränetage pro Monat betrug bei Studienbeginn im Mittel 8,2 Tage.

Unter Erenumab kam es innerhalb von 3 Monaten zu einer signifikanten Abnahme von 2,9 Migränetagen pro Monat, verglichen mit 1,8 Tagen unter Placebo. Die 50 %-Responderrate betrug 39,7 % für Erenumab und 29,5 % für Placebo mit einer Odds Ratio (OR) von 1,9, einem 95 %-Konfidenzintervall zwischen 1,12 und 2,27. Es zeigte sich auch eine signifikante Reduktion der Tage, an denen spezifische Migränemedikamente eingenommen wurden, wobei die Reduktion 1,2 Tage unter Erenumab und 0,6 Tage unter Placebo betrug. Dieser Unterschied war mit einem p-Wert von 0,002 signifikant. Die Leistungsfähigkeit, gemessen mit dem „Physical Impairment and Impact on Everyday Activities Domain Score measured by the Migraine Physical Function Impact Diary“, war nicht signifikant unterschiedlich. Erenumab hatte ein Nebenwirkungsprofil, vergleichbar mit Placebo. Gelegentlich kam es zu Infektionen der oberen Atemwege und einige Patienten beklagten Schmerzen an der Injektionsstelle (12/289 mit Placebo, 17/283 mit Erenumab). Nur 5 Patienten brachen in der Erenumab-Gruppe die Behandlung wegen Nebenwirkungen ab.

Die LIBERTY-Studie untersuchte prospektiv die Gabe von Erenumab 140 mg alle 4 Wochen bei Patienten, bei denen in der Vergangenheit zwischen 2 und 4 Substanzen zur Migräneprophylaxe nicht wirksam waren oder nicht vertragen wurden (384). In die Studie wurden 246 Patienten aufgenommen und über 12 Wochen mit Erenumab oder Placebo behandelt. Anschließend wurden die Patienten über 156 Wochen offen weiterbehandelt. Der primäre Endpunkt war eine mindestens 50 %ige Reduktion der Migränetage in den Wochen 9–12.

Im Rahmen der Studie hatten 39 % der Patienten 2 vergebliche Therapieversuche mit Migräneprophylaktika, 38 % 3 Versuche und 23 % 4 Versuche. Die am häufigsten abgebrochenen Therapien waren Topiramate (85 %), Amitriptylin (45 %), Propranolol (45 %) und Metoprolol (38 %). In der Woche 12 betrug die 50 %-Responderrate unter Erenumab 30,3 % und in der Placebogruppe 13,7 %. Dies entspricht einer Odds Ratio von 2,73 mit einem 95 %-KI von 1,43–5,19. Erenumab war auch für alle sekundären Endpunkte signifikant wirksamer als Placebo. Zusätzlich wurden patientenorientierte Endpunkte untersucht. Hier zeigte sich eine Überlegenheit von Erenumab in der HIT-6-Skala (Headache Impact Test) und einem Score, der die Produktivität am Arbeitsplatz misst (WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Score).

Fasst man die randomisierten Studien zur Wirksamkeit von Erenumab bei der episodischen Migräne zusammen, sind beide Dosen von 70 und 140 mg signifikant besser wirksam als Placebo. Die Reduktion der Migränetage pro Monat lag zwischen 2,9 und 3,7 Tagen, verglichen mit 1,8 bis 2,3 Tagen für Placebo. Über die 3 Studien hinweg betrug die mittlere Zahl der Migränetage in der Baseline 8,4 und wurde durch Erenumab im Mittel um 3,3 Tage reduziert. Die mittlere 50 %-Responderrate lag bei 45 % für Erenumab und bei 24–27 % für Placebo.

Die Geschwindigkeit des Wirkeintritts von Erenumab wurde in einer Post-hoc-Analyse der Phase-III-Studien für episodische Migräne (STRIVE) (382) und chronische Migräne (385) untersucht. Für episodische Migräne fand sich bereits nach der ersten Therapiewoche für die 140-mg-Dosis eine signifikante Reduktion der wöchentlichen Migränetage (Reduktion um  $-0,6$  Tage vs.  $-0,1$  unter Placebo) und eine höhere Rate an Patienten mit  $\geq 50$  % Reduktion der wöchentlichen Migränetage (386).

Die HER-MES-Studie ist die aktuell einzige direkte Vergleichsstudie eines CGRP(-Rezeptor)-Antikörpers mit einem konventionellen Migräneprophylaktikum (304). Es wurden 777 Patienten mit Migräne an  $\geq 4$  Tagen pro Monat 1 : 1 in zwei Behandlungsgruppen randomisiert (Erenumab 70 oder 140 mg bzw. Topiramaten 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 Topiramaten-Gruppe (10,6 % vs. 38,9 %; OR 0,19;  $p < 0,001$ ). Der sekundäre Endpunkt, der Anteil Patienten mit  $\geq 50$  % Reduktion der monatlichen Migräneattacken, wurde von signifikant mehr Patienten unter Erenumab erreicht, verglichen zu Topiramaten (55,4 % vs. 31,2 %, OR 2,76;  $p < 0,001$ ).

Erste Langzeitdaten aus offenen Studien zu Erenumab bei episodischer Migräne (387) ergeben sich aus der offenen Anschlussstudie, die die Teilnehmer über 5 Jahre nachuntersucht hat (388). Nach 5 Jahren anhaltender Therapie findet sich eine anhaltende Reduktion der monatlichen Migräne von 8,7 Tage um 5,3 Tage. Die monatliche Einnahme von Akutmedikamenten reduzierte sich von 6,3 Tagen um 4,4 Tage mit anhaltender Verbesserung in mehreren Patient Reported Outcomes (sog. PROs, Bewertung einer Therapiemaßnahme durch die subjektive Einschätzung, z.B. strukturierte Fragebögen). Dabei muss aber berücksichtigt werden, dass Patienten mit mangelnder Wirksamkeit oder Nebenwirkungen die Studie nicht fortgeführt haben. Neue Sicherheitssignale fanden sich nach 5 Jahren, verglichen mit früheren Studien, nicht.

Eine vergleichende Studie zur Wirksamkeit der beiden Dosierungen wurde bislang nicht durchgeführt. Eine Netzwerk-Metaanalyse ergab eine signifikant bessere Wirksamkeit, bezogen auf die 50 %-Responderrate sowie die Anzahl der monatlichen Tage mit Einnahme migränespezifischer Akutmedikation bei einer Dosierung von 140 mg bei vergleichbarem Nebenwirkungsprofil, verglichen mit der 70-mg-Dosierung (389). Im klinischen Alltag können einige Patienten von einer Dosis von 140 mg Erenumab einmal monatlich im Vergleich zu 70 mg profitieren, insbesondere Patienten mit einer schwer zu behandelnden Migräne und früherem Behandlungsversagen. Erenumab in einer Dosierung von 140 mg hatte eine numerisch bessere Wirksamkeit als 70 mg (390).

### 4.3.3 Fremanezumab zur Prophylaxe der episodischen Migräne

Fremanezumab wurde in der HALO-EM-Studie mit Placebo verglichen (391). Es handelte sich um eine doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie, die an 123 Kopfschmerzzentren in 9 Ländern durchgeführt wurde. Nach einer 28-tägigen Baseline erfolgte die Behandlung über 12 Wochen mit einer subkutanen Gabe von Fremanezumab. Einschlusskriterien waren unter anderem ein Alter zwischen 18 und 70 Jahren und eine episodische Migräne mit 6–14 Kopfschmerztage pro Monat, wovon mindestens an 4 Tagen die Kriterien einer Migräne erfüllt sein mussten. Es wurden



nur Patienten eingeschlossen, die in der Vergangenheit auf zwei oder mehr Klassen einer migränepräventiven Therapie entweder nicht angesprochen hatten, diese nicht vertragen hatten oder bei denen die entsprechende Medikamentenklasse kontraindiziert war. Etwa 20 % der Studienteilnehmer waren stabil auf eine medikamentöse Migräneprophylaxe eingestellt und führten diese in der Studie fort. Die Patienten wurden in 3 Gruppen randomisiert. 290 Patienten erhielten 225 mg Fremanezumab alle 4 Wochen, 291 Patienten erhielten eine einmalige Dosis von 675 mg Fremanezumab und 294 Patienten erhielten Placebo. Der primäre Endpunkt war die mittlere Änderung der Migränetage pro Monat über die 12-wöchige Behandlungsphase.

Die Patienten waren im Mittel 42 Jahre alt und 85 % waren Frauen. Die Migräne bestand im Mittel seit 20 Jahren. In der Baseline hatten die Patienten im Mittel 9 Migränetage und an 7,7 Tagen nahmen die Patienten Medikamente zur Behandlung der Migräneattacke ein. An 6–7 Tagen erfolgte die Einnahme einer spezifischen Migränemedikation. In der Therapiegruppe, die einmal monatlich Fremanezumab erhielt, kam es zu einer signifikanten Abnahme von 3,7 Migränetagen, verglichen mit 2,2 Migränetagen unter Placebo. Bei der einmaligen höheren Dosis von Fremanezumab kam es zu einer Abnahme der Migränetage pro Monat von 3,4 Tagen. Auch hier war der Unterschied zu Placebo (Abnahme um 2,6 Tage) signifikant. Die 50 %-Responderrate, bezogen auf die Migränetage pro Monat, betrug 47,7 % in der Fremanezumab-Gruppe, in der 3-mal injiziert wurde, 44,4 % bei den Patienten, die nur 1-mal mit 675 mg Fremanezumab behandelt wurden, und 27,9 % in der Placebo-Gruppe. Diese Unterschiede waren signifikant. Signifikante Unterschiede zugunsten von Fremanezumab ergaben sich auch für alle sekundären Endpunkte wie beispielsweise die Einnahmetage von Medikamenten zur Behandlung von Kopfschmerzen sowie die Beeinträchtigung durch die Migräne, gemessen mit dem MIDAS-Score. Bezüglich unerwünschter Arzneimittelwirkungen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den 3 Therapiegruppen. Am häufigsten wurden Schmerzen an der Injektionsstelle und Infektionen der oberen Atemwege angegeben. Die Therapie wurde von jeweils 5 Patienten in jeder Therapiegruppe wegen Nebenwirkungen abgebrochen.

Blumenfeld et al. untersuchten bei Patienten in einer Anschlussstudie der HALO-EM- (391) bzw. der HALO-CM-Studie (392) und bei weiteren Patienten, ob es gegen Ende des Dosierungsintervalls von 1 bzw. 3 Monaten zu einem Wirkverlust („wearing-off“) von Fremanezumab kommt. Unabhängig von der zugrunde liegenden Verlaufsform der Migräne (EM, CM) und dem Dosierungsintervall, fand sich kein Wiederanstieg der wöchentlichen Migränetage gegen Ende des Dosierungsintervalls (393).

#### **4.3.4 Galcanezumab zur Prophylaxe der episodischen Migräne**

Die beiden EVOLVE-Studien (Evaluation of LY2951742 in the prevention of episodic migraine) waren doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studien, die die subkutanen Injektionen von Galcanezumab mit Placebo verglichen (394, 395). Die Patienten erhielten über einen Zeitraum von 6 Monaten 1 x monatlich eine subkutane Injektion von Galcanezumab 120 mg, 240 mg oder Placebo, wobei im 120-mg-Arm eine Anfangsdosis von 240 mg verabreicht wurde. Eingeschlossen wurden Patienten mit 4–14 Migränetagen/Monat. Der primäre Endpunkt der Studien war die mittlere Reduktion der Migränetage während der Studiendauer, verglichen mit der Baseline. Außerdem wurden die 50 %-, 75 %- und 100 %-Responderraten berechnet, Migränetage mit der Einnahme von

Akutmedikation sowie die Lebensqualität und die Einschränkung im Alltag durch die Migräne. Eine vorbestehende medikamentöse Migräneprophylaxe musste vor Studieneinschluss beendet werden.

In die EVOLVE-1-Studie wurden 858 Patienten aufgenommen. Das mittlere Alter der Patienten betrug 40,7 Jahre und 84 % waren Frauen. In der Baseline-Periode betrug die mittlere Häufigkeit der Migränetage pro Monat 9,1. Beide Dosierungen von Galcanezumab waren signifikant besser wirksam als Placebo. Die Reduktion der Migränetage betrug im Mittel 4,7 Tage (120 mg) und 4,6 Tage (240 mg) für Galcanezumab, verglichen mit Placebo mit 2,8 Tagen ( $p < 0,001$ ). Die Studie zeigte auch signifikante Unterschiede für alle sekundären Endpunkte zugunsten von Galcanezumab.

In die EVOLVE-2-Studie wurden 915 Patienten aufgenommen und ebenfalls mit 120 mg ( $n = 231$ ) oder 240 mg ( $n = 223$ ) Galcanezumab 1 x monatlich behandelt. 461 Patienten erhielten Placebo. Die Patienten waren im Mittel 41,9 Jahre alt und 85,4 % waren weiblich. In der Baseline betrug die mittlere Häufigkeit der Migränetage 9,1 pro Monat. Die Reduktion der Migränetage betrug im Mittel 4,3 Tage (120 mg) und 4,2 Tage (240 mg) für Galcanezumab, verglichen mit Placebo mit 2,3 Tagen ( $p < 0,01$ ). Auch in dieser Studie zeigte sich eine Überlegenheit von Galcanezumab gegenüber Placebo für die sekundären Zielparameter. Die 50 %-Responderraten betrugen in den beiden Studien 62,3 % und 59,3 % für die 120-mg-Dosis von Galcanezumab, 60,9 % und 56,5 % für die 240-mg-Dosis, verglichen mit 38,6 % und 36 % mit Placebo. Die 100 %-Responderraten betrugen 15,6 % und 11,5 % (120 mg), 14,6 % und 13,8 % (240 mg), verglichen mit Placebo 6,2 % und 5,7 %. Hierbei muss allerdings berücksichtigt werden, dass sich diese Raten nicht auf eine komplette Schmerzfreiheit über die gesamten 6 Monate bezogen, sondern auf mindestens einen (oder mehrere) attackenfreie Monate. In einer gepoolten Analyse der beiden EVOLVE-Studien zeigten 0,7 % der Patienten bei 120 mg und 1,4 % bei 240 mg Galcanezumab komplette Schmerzfreiheit über alle 6 Behandlungsmonate (396).

Die Therapie mit Galcanezumab wurde sehr gut vertragen. Außer Reaktionen an der Injektionsstelle zeigten sich keine Unterschiede in den unerwünschten Arzneimittelwirkungen zwischen Verum und Placebo. Nur wenige Patienten brachen die Studie wegen Nebenwirkungen ab. Die Häufigkeiten waren 1,7 % und 2,3 % für Placebo, 2,2 % und 4,2 % für die 120-mg-Dosis und 4,0 % und 3,3 % für die 240-mg-Dosis von Galcanezumab.

Der monoklonale Antikörper gegen CGRP Galcanezumab war in 2 randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien über einen Zeitraum von 6 Monaten in der Prophylaxe der episodischen Migräne besser wirksam als Placebo. Zwischen den beiden Dosierungen von 120 und 240 mg bestanden keine Unterschiede in der Wirksamkeit.

#### 4.3.5 Eptinezumab zur Prophylaxe der episodischen Migräne

In der PROMISE-1-Studie wurden die drei Dosierungen von Eptinezumab (30 mg, 100 mg und 300 mg) mit Placebo bei Patienten mit episodischer Migräne verglichen (397). Der primäre Endpunkt war die Reduktion der monatlichen Migränetage über die Wochen 1–12. Die Studie erstreckte sich über insgesamt 48 Wochen. Für die Auswertung standen 888 Patienten zur Verfügung. Die durchschnittliche Zahl der Migränetage pro Monat in der Baseline betrug im Mittel 8,4 bis 8,7 Tage in allen Behandlungsgruppen. Eptinezumab 30, 100 und 300 mg vs. Placebo verringerte die

Migränetage pro Monat gegenüber dem Ausgangswert in den Wochen 1–12 signifikant. Der Prozentsatz der Patienten mit einer  $\geq 50$  %igen Reduktion der Migränetage pro Monat betrug für Eptinezumab 30 mg 50,2 %, für 100 mg 49,8 %, für 300 mg 56,3 % und für Placebo 37,4 %. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen waren zwischen Eptinezumab und Placebo nicht signifikant unterschiedlich. Infekte der oberen Atemwege und Nasopharyngitis waren numerisch unter Eptinezumab häufiger als unter Placebo

Für Eptinezumab wurde zudem die Geschwindigkeit des Wirkeintritts untersucht (398). Patienten erhielten randomisiert 100 mg Eptinezumab oder Placebo innerhalb von 1 bis 6 Stunden nach Beginn einer Migräneattacke. Die primären Endpunkte Zeit bis Freiheit von Kopfschmerzen und Zeit bis Freiheit von dem am meisten belastenden Symptom wurden signifikant früher erreicht unter Eptinezumab (Median 4 Stunden und 2 Stunden), verglichen mit Placebo (Median 9 Stunden und 3 Stunden). Eptinezumab ist nicht zur Akuttherapie der Migräne zugelassen. Die Studie zeigt aber, dass die Wirkung sehr rasch eintreten kann. Dieser Effekt kann im Rahmen eines Beginns einer prophylaktischen Behandlung bei einem therapierefraktären Status migranosus von Relevanz sein.

## 4.4 Studien zur Prophylaxe der chronischen Migräne

### 4.4.1 OnabotulinumtoxinA und Topiramate

Bei der chronischen Migräne ist eine prophylaktische Wirkung durch methodisch solide placebokontrollierte Studien nur für OnabotulinumtoxinA und Topiramate belegt. In die beiden PREEMPT-Studien mit OnabotulinumtoxinA wurden insgesamt 1384 Patienten mit chronischer Migräne eingeschlossen (399, 400). Im Rahmen der doppelblinden Studie wurden 2 Behandlungszyklen im Abstand von 3 Monaten untersucht, gefolgt von einer 6-monatigen offenen Behandlungsphase. In einer gepoolten Analyse (401) reduzierte OnabotulinumtoxinA im Vergleich zu Placebo signifikant die Tage mit Kopfschmerzen, die Häufigkeit der Migräneattacken, Tage mit ausgeprägten Kopfschmerzen, die kumulativen Kopfschmerzstunden pro Tag und die subjektive Beeinträchtigung. Die Anzahl der Kopfschmerztage im Monat reduzierte sich von 19,9 um 8,4 Tage in der OnabotulinumtoxinA-Gruppe und von 19,8 um 6,6 Tage in der Placebogruppe. Auch bei Patienten mit Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln zeigte OnabotulinumtoxinA eine gute Wirkung (402). Sekundäre Kopfschmerzen im Sinne eines MOH waren bei den PREEMPT-Studien jedoch ausgeschlossen.

Die Wirksamkeit von Topiramate in der Behandlung der chronischen Migräne konnte in 2 randomisierten, placebokontrollierten Studien belegt werden. 59 Patienten wurden über 16 Wochen mit Placebo oder Topiramate 100 mg/Tag behandelt (403). 22 % der mit Topiramate behandelten Patienten zeigten eine mindestens 50 %ige Reduktion der Kopfschmerztage/Monat (0 % in der Placebogruppe,  $p = 0,012$ ) (305, 404). Die Kopfschmerztage reduzierten sich im Durchschnitt um  $-3,5 \pm 6,3$  im Monat in der Verumgruppe und um  $0,2 \pm 4,7$  in der Placebogruppe ( $p = 0,02$ ). Es zeigte sich auch eine signifikante Besserung der Kopfschmerztage ( $p < 0,03$ ) bei den Patienten (78 %) mit Medikamentenübergebrauch ( $3,5 \pm 7,1$  Tage). Ein ähnliches Ergebnis zeigte eine größere ( $n = 306$ ) amerikanische Studie (405). In der Topiramate-Gruppe fand sich auch hier eine signifikante Reduktion ( $6,4 \pm 5,8$ ) der Migränetage im Vergleich zu Placebo ( $4,7 \pm 6,1$ ;  $p = 0,01$ ).

#### 4.4.2 Erenumab zur Prophylaxe der chronischen Migräne

Erenumab wurde bei der chronischen Migräne in einer Phase-II-Studie untersucht (385). Es handelte sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Studie, in die Patienten mit chronischer Migräne in den Vereinigten Staaten und Europa eingeschlossen wurden. Die Patienten wurden im Verhältnis 3 : 2 : 2 zu subkutanem Placebo, Erenumab 70 mg oder Erenumab 140 mg alle 4 Wochen für 12 Wochen randomisiert. Der primäre Endpunkt war die Änderung der Migränetage pro Monat von der 4-wöchigen Baseline zu den letzten 4 Wochen der doppelblinden Behandlungsphase.

Es wurden 667 Patienten in die Studie eingeschlossen. 286 erhielten Placebo, 191 die niedrige Dosis und 190 die hohe Dosis von Erenumab. Die monatliche Reduktion der Migränetage betrug für die beiden Dosierungen von Erenumab 6,6 Tage und für Placebo 4,2 Tage. Der absolute Unterschied von minus 2,4 Tagen war signifikant. Nebenwirkungen berichteten 39 % der Patienten in der Placebo-gruppe, 44 % bei der niedrigen Dosis und 47 % bei der hohen Dosis von Erenumab. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Schmerz an der Injektionsstelle, Übelkeit und Infektion der oberen Atemwege. Bei 11 Patienten in der Niedrigdosisgruppe und bei 3 Patienten in der Hochdosisgruppe ließen sich Autoantikörper gegen Erenumab nachweisen. Im Bereich der Laborwerte oder des EKGs fanden sich keine Auffälligkeiten.

Der CGRP-Rezeptorantikörper Erenumab ist in beiden Dosierungen von 70 und 140 mg wirksamer als Placebo für die Reduktion der Migränetage bei Patienten mit chronischer Migräne.

#### 4.4.3 Fremanezumab zur Prophylaxe der chronischen Migräne

Bei der HALO-CM-Studie handelte es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte Studie an Patienten mit chronischer Migräne, bei denen die Patienten in 3 Therapiegruppen eingeteilt wurden (392). Die erste Therapiegruppe erhielt eine initiale Dosis von 675 mg Fremanezumab (vierteljährlich) und Placebo subkutan nach 4 und 8 Wochen. In der zweiten Gruppe erhielten die Patienten initial 675 mg Fremanezumab und 225 mg nach 4 und 8 Wochen (monatliche Dosierung), in der dritten Gruppe Placebo. Der primäre Endpunkt war die mittlere Änderung der Kopfschmerztage pro Monat, wobei diese definiert wurden als Tage mit Kopfschmerzen, die mindestens 4 Stunden anhielten, die eine Intensität von mindestens moderat hatten oder mit spezifischer Migränemedikation wie Triptanen oder Mutterkornalkaloiden behandelt wurden. Der primäre Endpunkt war die Häufigkeit von Kopfschmerztagen pro Monat über 12 Wochen.

Es wurden insgesamt 1130 Patienten eingeschlossen. 376 erhielten Fremanezumab einmalig (vierteljährlich), 379 monatlich und 375 Placebo. Die Patienten waren im Mittel 41 Jahre alt und 88 % waren Frauen. 20 % nahmen eine Migräneprophylaxe ein. 30 % hatten Erfahrung mit Topiramaten und 15 % mit Botulinumtoxin. Die mediane Zahl der Kopfschmerztage in der Baseline betrug 13 Tage und die Zahl der Tage mit jedweder Kopfschmerzintensität 20 Tage. 16 Migränetage wurden in der Baseline beobachtet, an 13 Tagen wurden Medikamente zur Behandlung der Kopfschmerzen eingenommen und an 11 Tagen spezifische Migränemittel. Die mittlere Reduktion der Kopfschmerztage pro Monat betrug 4,3 nach der einmaligen Gabe von Fremanezumab, 4,6 mit der monatlichen Gabe und 2,5 mit Placebo. Dieser Unterschied zu Placebo war statistisch signifikant. Die

50 %-Responderrate betrug 38 % und 41 % für Fremanezumab und 18 % für Placebo. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen waren vergleichbar ausgeprägt. Bei 5 Patienten kam es unter Fremanezumab und bei 3 Patienten in der Placebo-Gruppe zu einem vorübergehenden Anstieg der Leberenzyme.

#### 4.4.4 Galcanezumab zur Prophylaxe der chronischen Migräne

Bei der REGAIN-Studie handelte es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie bei Patienten mit chronischer Migräne (406). Die Studie hatte eine 3-monatige doppelblinde, placebokontrollierte Phase und eine 9-monatige Phase mit offener Therapie. Eingeschlossen wurden Patienten mit chronischer Migräne im Alter zwischen 18 und 65 Jahren, die im Verhältnis 2 : 1 : 1 zu Placebo (n = 558) Galcanezumab 120 mg mit einer initialen Dosis von 240 mg (n = 278) oder 240 mg Galcanezumab (n = 277) randomisiert wurden. Die Behandlung erfolgte einmal monatlich. Der primäre Endpunkt war die Reduktion der monatlichen Migränetage während der 3-monatigen doppelblinden Behandlungsphase, verglichen mit der Baseline.

Die Patienten, die auf die nicht als Erhaltungstherapie zugelassenen 240 mg/Monat randomisiert worden waren, waren im Mittel 39–42 Jahre alt, wobei die Gruppe, die mit Galcanezumab 120 mg (nach einmaliger Loading Dose mit 240 mg zu Beginn) behandelt wurde, etwas jünger war als die Placebogruppe. 85 % der Studienteilnehmer waren Frauen. Die Migräne bestand im Mittel seit 21 Jahren und die mittlere Zahl der Migränetage pro Monat während der Baseline betrug 19,4. Die mittlere Zahl der Kopfschmerztag pro Monat betrug 21. 78 % der Patienten hatten bereits Erfahrung mit einer prophylaktischen Therapie und bei 31 % der Patienten hatten in der Vergangenheit bereits 2 oder mehr prophylaktische Behandlungen versagt. Bei 64 % der Patienten bestand ein Übergebrauch von Schmerz- und Migränemitteln. Unter Galcanezumab kam es zu einer signifikant größeren Reduktion der Zahl der Migränetage pro Monat, verglichen mit Placebo. Die Reduktion der Migränetage pro Monat betrug unter Placebo 2,7, unter der niedrigeren Dosis von Galcanezumab 4,8 und unter der höheren Dosis 4,6. Die 50 %-Responderrate betrug 15,4 % unter Placebo, 27,6 % unter der niedrigen und 27,5 % unter der hohen Dosis von Galcanezumab. Auch für die verwendeten Lebensqualität-Instrumente ergab sich eine signifikante Überlegenheit von Galcanezumab. Galcanezumab wurde sehr gut vertragen. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Schmerzen an der Injektionsstelle und respiratorische Infekte, die allerdings zwischen den 3 Therapiegruppen nicht unterschiedlich waren.

#### 4.4.5 Eptinezumab zur Prophylaxe der chronischen Migräne

Eptinezumab wurde in einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie an 1072 Patienten mit chronischer Migräne untersucht (407). Die Patienten wurden zu einer Injektion mit Eptinezumab 300 mg, 100 mg oder Placebo randomisiert. Der primäre Endpunkt war die Reduktion der monatlichen Migränetage in den Wochen 1–12 im Vergleich zum 28-tägigen Screeningzeitraum. Dieser wurde für alle Gruppen erreicht. Die 50 %igen Responderraten über die Wochen 1–12 für Eptinezumab 300 mg und 100 mg betrugen 61,4 % bzw. 57,6 % gegenüber 39,3 % für Placebo (je  $p < 0,0001$  vs. Placebo). Eptinezumab wurde gut vertragen und die Nebenwirkungsraten waren ähnlich wie bei Placebo.

## 4.5 Andere Leitlinien zum Einsatz von monoklonalen Antikörpern zur Prophylaxe der Migräne

Die Leitlinie der European Headache Federation von 2022 empfiehlt den Einsatz von monoklonalen Antikörpern bei Patienten mit episodischer oder chronischer Migräne (1). Bei Migränapatienten, die eine vorbeugende Behandlung benötigen, gelten monoklonale Antikörper, die auf den CGRP-Signalweg abzielen, als erste Behandlungsoption. Obwohl im Allgemeinen eine Monotherapie vorzuziehen ist, führt bei manchen Migränapatienten ein einzelnes Medikament nicht zu einer ausreichenden Schmerzlinderung. In diesen Fällen kann unter Berücksichtigung der pharmakologischen Vorgeschichte und der Komorbiditäten eine Kombination verschiedener Medikamente in Betracht gezogen werden. Bei Personen mit episodischer oder chronischer Migräne liegen keine ausreichenden Erkenntnisse vor, um Empfehlungen für die Kombination von monoklonalen Antikörpern, die auf das CGRP abzielen, mit anderen Medikamenten zur Migräneprophylaxe zu empfehlen. Mit den herkömmlichen oralen Präventivmitteln wurden Migränapatienten in der Regel 6 bis 12 Monate lang behandelt. Bei Personen mit episodischer oder chronischer Migräne wird vorgeschlagen, eine Pause in der Behandlung mit monoklonalen Antikörpern nach 12–18 Monaten kontinuierlicher Behandlung zu erwägen.

Für diese Empfehlungen gibt es allerdings keine Datengrundlage.

Die Amerikanische Kopfschmerzgesellschaft hat nur Empfehlungen, aber keine Leitlinien herausgegeben (409). Die Kriterien für die Beurteilung des Therapieerfolgs sind diesen Empfehlungen entnommen.

## 4.6 Vergleich der Wirksamkeit der monoklonalen Antikörper bei der episodischen und der chronischen Migräne

Ein Vergleich der einzelnen mAbs ist methodisch kritisch, da es vielfältige Unterschiede im Design der Studien und in den Ein- und Ausschlusskriterien gibt und unterschiedliche Methoden zur Berechnung der Reduktion der Migränetage und der 50 %-Responderraten angewendet wurden. Eine der Metaanalysen zeigte für Fremanezumab die höchste Odds Ratio, bezogen auf die 50 %-Responderrate (2,58), gefolgt von Galcanezumab (2,41), Erenumab (2,25) und Eptinezumab (2,02) (301), wobei die 95 %-Konfidenzintervalle überlappen. Erste Real-World-Daten aus unkontrollierten Studien belegen, dass die 50 %-Responderraten über alle Antikörper hinweg bei Patienten mit chronischer Migräne geringer sind als bei solchen mit einer episodischen Migräne (410, 411).

## 4.7 Besondere Populationen und Fragestellungen

### 4.7.1 Vorheriges Versagen der Migräneprophylaxe

Der Stellenwert der mAbs bei Patienten, die auf andere Prophylaxen nicht angesprochen haben, wurde in mehreren Studien und Subgruppenanalysen untersucht. In einige Zulassungsstudien wurden auch Patienten eingeschlossen, die bei episodischer und chronischer Migräne auf frühere prophylaktische Behandlungen in ausreichender Dosierung und Behandlungsdauer nicht

angesprochen hatten. Letztlich stellen diese Daten die Grundlage für die erste Bewertung durch den G-BA dar, auf dessen Vorgaben zur Erstattungsfähigkeit im Bereich der gesetzlichen Krankenversicherung beruhten.

Die LIBERTY-Studie untersuchte als primäres Studienziel das Ansprechen auf 140 mg Erenumab bei Patienten mit therapierefraktärer episodischer Migräne ohne begleitenden Medikamentenübergebrauch in einem randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studiendesign (412). Das wesentliche Einschlusskriterium für die Studie war, dass die Patienten innerhalb der vorangegangenen 5 Jahre auf 2 bis 4 der folgenden Substanzen nicht respondiert hatten und/oder sie nicht vertragen hatten: Propranolol oder Metoprolol, Topiramaten, Flunarizin, Valproat, Amitriptylin, Venlafaxin, Lisinopril, Candesartan oder eine andere lokal zugelassene Prophylaxe wie Cinnarizin, Indoramin, Oxeteron, Nadolol und Pizotifen. Mindestens eine der fehlgeschlagenen Therapien musste mit Propranolol, Metoprolol, Topiramaten oder Flunarizin erfolgt sein. Für Valproat musste entweder die unzureichende Wirkung nachgewiesen sein oder eine Kontraindikation vorliegen. Eine unzureichende Wirkung setzte eine ausreichend lange Behandlungsdauer von mindestens 2 bis 3 Monaten voraus. Als Unverträglichkeit war jedes Absetzen der Medikation aufgrund von Nebenwirkungen definiert. Die weiteren Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen im Wesentlichen denen der bereits vorgestellten Zulassungsstudien.

121 Patienten erhielten Erenumab, 125 Patienten erhielten Placebo. In beiden Behandlungsgruppen schieden jeweils 3 Patienten vorzeitig aus. Die Studienpopulation war in beiden Behandlungsarmen ausbalanciert. In beiden Armen hatten 70 % der Patienten eine hochfrequente episodische Migräne mit 8–14 Migränetagen pro Monat. Eine unzureichende Wirkung auf 2, 3 bzw. 4 Substanzen war in der Verumgruppe bei 36 %, 36 % bzw. 27 % gegeben und in der Placebogruppe bei 42 %, 39 % bzw. 18 %. Die in der Vergangenheit am häufigsten ohne Erfolg eingesetzten Substanzen waren in absteigender Häufigkeit: Topiramaten, Propranolol, Amitriptylin, Metoprolol und Valproat. Der primäre Endpunkt – eine mindestens 50%ige Abnahme der Migränetage im 3. Behandlungsmonat im Vergleich zur Baseline – wurde in der Erenumab-Gruppe von 30 % der Patienten erreicht und in der Placebogruppe von 14 % (OR 2,7 [95 % KI = 1,4–5,2]).

Es wurden auch alle sekundären Endpunkte erreicht: Es wurde ein signifikanter Rückgang der monatlichen Migränetage in Woche 1–4 (im Mittel –1,8 Tage vs. 0,1 unter Placebo), Woche 5–8 (–2,3 vs. 0,1 Tage) und in Woche 9–12 (–1,8 vs. –0,2 Tage) erzielt. Es kam in den 3 jeweils 4-wöchigen Behandlungsintervallen zu einer signifikanten Abnahme der Tage, an denen Akutmedikation eingenommen wurde, und es konnte ein signifikanter Rückgang der Beeinträchtigung körperlicher Funktionen (MPFIT) und der allgemeinen Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6) dokumentiert werden.

Mit dieser Studie wurde für Erenumab gezeigt, dass in der 140-mg-Dosierung auch bei Patienten mit erwiesener Therapieresistenz bzw. Therapieunverträglichkeit auf 2 bis 4 Vorbehandlungen eine signifikante prophylaktische Wirkung bei guter Verträglichkeit erreicht werden kann. Auch in dieser Patientenpopulation wurde der Wirkbeginn von Erenumab bereits innerhalb der ersten 4 Behandlungswochen nachgewiesen. Anhand dieser Daten kann die Gabe von Erenumab bei Patienten mit episodischer Migräne ohne begleitenden Medikamentenübergebrauch mit

vorbestehenden Unverträglichkeiten und unzureichendem Ansprechen auf Standardprophylaktika eingesetzt werden.

Für Patienten mit therapierefraktärer chronischer Migräne liegt eine Subgruppenanalyse der Phase-II-Studie von Erenumab bei der chronischen Migräne vor (413). Dabei wurde die monatliche Gabe von 70 bzw. 140 mg Erenumab versus Placebo in der Subgruppe der Patienten, die auf prophylaktische Behandlungen mit Substanzen aus mindestens einer oder zwei Substanzkategorien nicht respondiert hatten, im Vergleich zu Patienten ohne Versagen auf eine Prophylaxe analysiert. Von den insgesamt 667 Patienten hatten 492 Patienten in der Vergangenheit eine Prophylaxe erhalten. Von diesen hatten 360 nicht respondiert und 326 die Behandlung wegen Nebenwirkungen nicht toleriert. Am häufigsten waren Topiramat (n = 299), Betarezeptorenblocker (n = 231) und trizyklische Antidepressiva (n = 209) ohne Erfolg eingesetzt worden. Es wurden 3 Subgruppen gebildet: Patienten, die bislang nicht oder mit Erfolg vorbehandelt waren (Gruppe 1), Patienten mit Unverträglichkeit oder Therapieversagen auf mindestens 1 (Gruppe 2) bzw. auf mindestens 2 Substanzklassen (Gruppe 3). Patienten der Gruppe 1 waren weniger lang erkrankt, hatten weniger Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation und seltener einen Medikamentenübergebrauch als die beiden anderen Subgruppen. Numerisch nahmen die monatlichen Migränetage in allen Subgruppen unter Behandlung mit Erenumab stärker ab als unter Behandlung mit Placebo. Bei den Gruppen mit erfolglosen Vorbehandlungen war die 140-mg-Dosis effektiver als die 70-mg-Dosis und die Placebo-Ansprechrage geringer als bei Patienten ohne vorangegangenes Therapieversagen. Unerwünschte Ereignisse wurden in der Gruppe ohne Therapieversagen etwas seltener (30,6–37,5 %) berichtet als in den Gruppen mit vorangegangenem Therapieversagen (42,2–60,0 %). Signifikante Unterschiede im Vergleich zur jeweiligen Gruppe, die mit Placebo behandelt wurde, traten jedoch nicht auf.

Es liegt auch eine Subgruppenanalyse der REGAIN-Studie vor, in der Patienten mit chronischer Migräne im Alter zwischen 18 und 65 Jahren im Verhältnis 2 : 1 : 1 zu Placebo (n = 558), Galcanezumab 120 mg mit einer initialen Dosis von 240 mg (n = 278) oder 240 mg Galcanezumab (n = 277) randomisiert wurden (414). Die Behandlung erfolgte einmal monatlich. Dabei wurden die beiden Dosierungen von Galcanezumab versus Placebo in der Subgruppe der Patienten, die auf prophylaktische Behandlungen mit mindestens 1 oder mindestens 2 prophylaktisch wirksamen Substanz(en) (Empfehlungsgrad A und B der American Academy of Neurology/American Headache Society) einschließlich OnabotulinumtoxinA nicht respondiert hatten, im Vergleich zu Patienten ohne Versagen auf eine Prophylaxe analysiert. Von den insgesamt 1113 Patienten hatten in den vorangegangenen 5 Jahren 573 auf mindestens 1 Substanz, 347 auf mindestens 2 Substanzen und 199 auf mindestens 3 Substanzen nicht respondiert oder die Therapie wegen Unverträglichkeiten nicht toleriert. Am häufigsten waren Topiramat (57,6 %), Amitriptylin (31,4 %), Propranolol (26,7 %), Valproat (20,1 %) und OnabotulinumtoxinA (17,3 %) ohne Erfolg eingesetzt worden. Bei 63,8 % des Gesamtkollektivs waren die Kriterien für einen Medikamentenübergebrauchsschmerz erfüllt. Es wurden 3 Subgruppen gebildet: Patienten ohne Therapieversagen in der Vorgeschichte, Patienten mit Unverträglichkeit oder Therapieversagen von mindestens 1 bzw. von mindestens 2 Substanzklassen. Die Behandlung mit Galcanezumab war in allen 3 Gruppen über die gesamten 3 Monate in beiden Dosierungen einer Placebo-Therapie signifikant überlegen. Bei den beiden



Gruppen mit einem oder mehr Therapieversagen in der Vorgeschichte war das Ansprechen auf die 120-mg-Dosierung besser als auf die 240-mg-Dosierung. Nur in der Gruppe ohne vorheriges Therapieversagen war das Ansprechen auf die 240-mg-Dosierung besser. Die Ansprechraten auf Placebo waren durchweg in der Gruppe ohne Therapieversagen in der Vorgeschichte am höchsten und in der Gruppe mit mindestens 2 früheren Therapieversagen am niedrigsten.

Die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-IIIb-FOCUS-Studie rekrutierte Patienten im Alter von 18 bis 70 Jahren mit episodischer oder chronischer Migräne mit dokumentiertem Scheitern von 2 bis 4 Klassen von Medikamenten zur Migräneprophylaxe in den letzten 10 Jahren. Die Patienten erhielten einmalig Fremanezumab (Monat 1: 675 mg; Monate 2 und 3: Placebo), monatliches Fremanezumab (Monat 1: 225 mg bei episodischer Migräne und 675 mg bei chronischer Migräne; Monate 2 und 3: 225 mg in beiden Migränesubgruppen) oder Placebo für 12 Wochen. Der primäre Endpunkt war die mittlere Reduktion der monatlichen Anzahl der Migränetage während der 12-wöchigen Behandlungszeit. Zwischen November 2017 und Juli 2018 wurden 838 Teilnehmer mit episodischer (329 = 39 %) oder mit chronischer Migräne (509 = 61 %) eingeschlossen. Die Reduktion der monatlichen Migränetage über 12 Wochen war für Fremanezumab höher als bei Placebo. Die Reduktion betrug  $-0,6$  Tage für Placebo,  $-3,7$  Tage für vierteljährliches Fremanezumab (Differenz vs. Placebo  $-3,1$  [95 % KI =  $-3,8$  bis  $-2,4$ ];  $p < 0,0001$ ) und  $-4,1$  mit monatlichem Fremanezumab (Differenz vs. Placebo  $-3-5$  [95 % KI =  $-4,2$  bis  $-2,8$ ];  $p < 0,0001$ ). Es wurden drei Subgruppen gebildet: Patienten mit einem Therapieversagen von 2 ( $n = 414$ ), 3 ( $n = 265$ ) oder 4 ( $n = 153$ ) Vortherapien. Therapieversagen war definiert als unzureichendes Ansprechen nach 3 Monaten oder Abbruch aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation oder wenn der Patient nicht für die Therapie geeignet war. Die Behandlung mit Fremanezumab war in allen 3 Gruppen über 3 Monate hinweg für Patienten mit episodischer oder chronischer Migräne in beiden Dosierungen einer Placebo-Therapie signifikant überlegen. Die Ansprechraten auf Placebo waren in der Gruppe mit 2 Therapieversagen in der Vorgeschichte am höchsten und in der Gruppe mit 4 früheren Therapieversagen am niedrigsten (415).

Die CONQUER-Studie rekrutierte 462 Teilnehmer mit episodischer (269 = 58 %) oder chronischer (193 = 42 %) Migräne. Die Patienten erhielten mindestens eine Injektion mit Placebo ( $n = 230$ ) oder Galcanezumab ( $n = 232$ ) (416). Bei den mit Galcanezumab behandelten Patienten ging die Zahl der Migräne-Kopfschmerztag im Vergleich zu Placebo in den Monaten 1–3 signifikant stärker zurück. Die Galcanezumab-Gruppe hatte im Durchschnitt 4,1 weniger monatliche Migräne-Kopfschmerztag im Vergleich zum Ausgangswert (13,4), während die Placebogruppe im Durchschnitt 1,0 weniger hatte als zum Ausgangswert (13,0; Unterschied zwischen den Gruppen  $-3,1$ ; 95 % KI  $-3,9$  bis  $-2,3$ ;  $p < 0,0001$ ). Art und Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse waren zwischen Galcanezumab und Placebo vergleichbar. Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse wurden bei 122 (53 %) von 230 Patienten in der Placebogruppe und bei 119 (51 %) von 232 Patienten in der Galcanezumab-Gruppe gemeldet.

Eptinezumab wurde bei Migränepatienten mit Versagen der vorherigen Therapien in der DELIVER-Studie untersucht (417). Es wurden 891 Personen randomisiert und erhielten Eptinezumab 100 mg ( $n = 299$ ), Eptinezumab 300 mg ( $n = 294$ ) oder Placebo ( $n = 298$ ). Die Veränderung der mittleren monatlichen Migränetage vom Ausgangswert bis zu den Wochen 1–12 betrug  $-4,8$  (SE 0,37) mit

Eptinezumab 100 mg,  $-5,3$  (SE 0,37) mit Eptinezumab 300 mg und  $-2,1$  (SE 0,38) mit Placebo. Der Unterschied zu Placebo in der Veränderung der mittleren monatlichen Migränetage gegenüber dem Ausgangswert war bei Eptinezumab 100 mg und Eptinezumab 300 mg signifikant.

Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse traten bei 127 (42 %) von 299 Patienten in der Eptinezumab-100-mg-Gruppe, bei 120 (41 %) von 294 in der Eptinezumab-300-mg-Gruppe und bei 119 (40 %) von 298 in der Placebogruppe auf.

Aufgrund der bislang vorliegenden Subgruppenanalysen gibt es Hinweise, dass die Behandlung mit Eptinezumab, Erenumab, Fremanezumab und Galcanezumab auch bei Patienten mit bislang therapieresistenter chronischer Migräne mit und ohne begleitenden Medikamentenübergebrauch oder MOH wirksam ist.

#### 4.7.2 Einsetzen der Wirkung der monoklonalen Antikörper

Für alle 4 monoklonalen Antikörper wurde ein frühes Einsetzen der Wirkung gezeigt. Dies stellt einen Vorteil gegenüber den bisher etablierten Prophylaktika dar, bei denen die Wirkung auch rasch einsetzen kann, aber meist einige Wochen der langsamen Auftitrierung notwendig sind und die erste Wirksamkeitsbeurteilung meist erst 8–12 Wochen nach Erreichen einer tolerablen Zieldosis erfolgt. Ein Auftitrieren ist bei keinem der Antikörper notwendig. Galcanezumab wird mit einer einmaligen Loading Dose von 2 x 120 mg begonnen. Bei Erenumab kann mit 140 mg sowie bei Fremanezumab mit der 675-mg-Dosis bei Gabe in 3-Monats-Intervallen begonnen werden. Der frühe Wirkeintritt von Erenumab wurde in einer Studie untersucht, die die Daten für chronische und episodische Migräne analysierte (386). Im Vergleich zu Placebo ließ sich der Wirkeintritt schon in der ersten Behandlungswoche belegen. Sowohl die 70-mg- als auch die 140-mg-Dosis waren sowohl bei episodischer als auch bei chronischer Migräne ab der 2. Woche nach Behandlungsbeginn signifikant Placebo überlegen. Eine vergleichbare Situation zeigte sich bei den Patienten, die eine mindestens 50 %-Reduktion der Migränetage erreichten. In der ersten Woche nach Injektion war Erenumab 140 mg bereits signifikant bei der episodischen Migräne Placebo überlegen, nach 2 Wochen für beide Dosierungen. Bei der chronischen Migräne waren beide Dosierungen ab der ersten Woche signifikant Placebo überlegen.

Für Fremanezumab belegt eine Post-hoc-Analyse ebenfalls einen raschen Wirkeintritt bei chronischer Migräne (418). Analysiert wurden die Kopfschmerzstunden, die mit einem elektronischen Tagebuch erfasst wurden. Für die Gabe von 225 mg und 675 mg konnte eine statistische Überlegenheit gegenüber Placebo ab Tag 7 gezeigt werden. Außerdem war der Anteil an Patienten mit einer mindestens 50 %-Reduktion der Kopfschmerzstunden oder der Tage mit Kopfschmerzen von moderater bis schwerer Intensität ab Woche 1 höher als unter Placebo.

Eine Post-hoc-Analyse konnte auch einen raschen Wirkungseintritt für Galcanezumab belegen (420). Bereits in der ersten Behandlungswoche war Galcanezumab Placebo signifikant überlegen.

Möglicherweise aufgrund der intravenösen Gabe konnte für Eptinezumab ein sehr früher Wirkeintritt gezeigt werden (407). Es zeigte sich eine gegenüber Placebo überlegene Wirkung bereits am Tag 1 nach der Gabe der Studienmedikation (421).

### 4.7.3 Initiales Ansprechen und minimale Therapiedauer der monoklonalen Antikörper

In einer Post-hoc-Analyse wurde die Wirkung von Galcanezumab bei initialen Nonrespondern auf die Therapie analysiert (422). Dabei zeigten Studienteilnehmer ohne Erreichen einer 50 %-Reduktion der monatlichen Migränetage im 1. Behandlungsmonat ein Ansprechen in Monat 2 und 3 häufiger als Studienteilnehmer unter Placebo, sodass die Behandlung über 3 Monate gerechtfertigt ist.

Betrachtet man die Studienergebnisse der bislang publizierten Arbeiten zum Ansprechen auf die monoklonalen Antikörper gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor, so scheint die chronische Migräne etwas später anzusprechen als die episodische Migräne. Für Patienten mit chronischer Migräne konnte in einer Subgruppenanalyse einer Real-World-Studie gezeigt werden, dass die Konversionsrate von Patienten mit einer chronischen Migräne zu einer episodischen Migräne bis zum 5. Monat nach Beginn der Therapie mit Erenumab ansteigt (423).

Insgesamt rechtfertigen die Daten zu allen Antikörpern einen Therapieversuch über 3 Monate, auch wenn häufig schon ein sehr frühes Ansprechen gezeigt werden konnte. Ein Ansprechen kann auch im 2. oder 3. Monat noch eintreten, auch wenn zuvor sich kein Therapieerfolg gezeigt hat. Für Eptinezumab sollte die Therapie zunächst 6 Monate erfolgen. Dies deckt sich mit den Vorgaben der Fachinformationen (siehe Tabelle 10) sollte die Therapie zunächst für 3 Monate erfolgen (abweichend für Eptinezumab für 6 Monate). Wenn kein ausreichender Therapieerfolg besteht, wird die Therapie beendet. Bei chronischer Migräne kann ein Therapieversuch über 5–6 Monate sinnvoll sein.

**Tabelle 10: Vorgaben zur Überprüfung einer Therapie mit mAbs bzw. des Absetzens der Therapie gemäß der geltenden Fachinformation**

Substanz	EMA (D, A)	Swissmedic (CH)
Erenumab	Es wird empfohlen, nach den ersten 3 Monaten der Behandlung in regelmäßigen Abständen zu evaluieren, ob die Behandlung fortzusetzen ist.	Bei mangelndem Therapieansprechen beziehungsweise nach spätestens 12 Monaten sollte eine Reevaluation zur Fortführung der Therapie vorgenommen werden.
Fremanezumab	Der Nutzen der Behandlung ist innerhalb von 3 Monaten nach Behandlungsbeginn zu bewerten. Jede weitere Entscheidung bezüglich einer Fortführung der Behandlung ist für jeden Patienten individuell abzuwägen. Es wird empfohlen, die Notwendigkeit zur Fortsetzung der Behandlung danach regelmäßig zu beurteilen.	Bei mangelndem Therapieansprechen beziehungsweise nach spätestens 12 Monaten sollte eine Reevaluation zur Fortführung der Therapie vorgenommen werden.
Galcanezumab	Der Behandlungserfolg sollte 3 Monate nach Behandlungsbeginn beurteilt werden. Jede weitere Entscheidung, die Behandlung fortzusetzen, sollte für jeden Patienten individuell erfolgen. Es wird empfohlen, anschließend regelmäßig zu überprüfen, ob eine Weiterbehandlung notwendig ist.	Bei fehlendem Ansprechen auf die Therapie oder mindestens einmal pro Jahr sollte eine Reevaluation hinsichtlich der Notwendigkeit der Fortführung der Therapie vorgenommen werden.

Eptinezumab	Der Nutzen und die Fortführung der Behandlung sollten 6 Monate nach Behandlungsbeginn beurteilt werden. Jede weitere Entscheidung über die Fortführung der Behandlung sollte für jeden Patienten individuell getroffen werden.	Bei mangelndem Therapieansprechen beziehungsweise nach spätestens 12 Monaten sollte eine Reevaluation zur Fortführung der Therapie vorgenommen werden.
-------------	--	--

#### 4.7.4 Weitere Zielparameter für die Wirksamkeit einer medikamentösen Migräneprophylaxe

Neben dem Zielparameter > 50 %-Responder konnten in allen Zulassungsstudien auch signifikante Ergebnisse für die Reduktion der Zahl der Einnahmetage für Akutmedikation und für die Beeinträchtigung der Lebensqualität aufgrund der Migräne nachgewiesen werden. Diese Aspekte sollten in die Beurteilung der Wirksamkeit der Therapie einbezogen werden.

#### 4.7.5 Dosisintervall (1 versus 3 Monate)

Erenumab wird im Abstand von 4 Wochen, Galcanezumab im monatlichen Abstand subkutan injiziert. Für Fremanezumab besteht die Möglichkeit einer monatlichen und einer 3-monatlichen Gabe. Bei der monatlichen Behandlung beträgt die Dosis 225 mg und bei der vierteljährlichen Behandlung 675 mg. Ein signifikanter Unterschied zwischen der monatlichen und der vierteljährlichen Gabe existiert nicht, wobei sich ein leichter Trend für eine bessere Wirksamkeit für das kürzere Therapieintervall zeigte. Eine 3-monatliche Behandlung wird bei Frauen im gebärfähigen Alter ohne ausreichende Kontrazeption nicht empfohlen. Die Infusion von Eptinezumab erfolgt alle 12 Wochen, zu anderen Dosierungsintervallen liegen keine Studienergebnisse vor.

#### 4.7.6 Kombinationstherapie

Die Evidenz für einen positiven Effekt einer Kombinationstherapie mit anderen prophylaktischen Medikamenten sowohl für die episodische (EM) als auch für die chronische Migräne (CM) schöpft sich derzeit aus einer Post-hoc-Analyse aus gepoolten Daten von 2 Studien mit Fremanezumab (424). In beiden Studien wurde Fremanezumab oder Placebo s.c. alle 28 Tage für 3 Monate verabreicht. In beiden Studienarmen verwendeten die Patienten ihre (zumindest seit 3 Monaten eingenommenen) prophylaktischen Medikationen. Diese umfassten Betablocker, Kalziumkanal-Blocker, Antikonvulsiva, Candesartan, trizyklische Antidepressiva, Venlafaxin, Mirtazapin, Triptane, Opioide und nicht steroidale Antirheumatika (wenn diese täglich als Prophylaxe eingenommen wurden). Kopfschmerzcharakteristika wurden 28 Tage vor der ersten Gabe von Fremanezumab (Screening-Phase) und in den 3 Behandlungszyklen elektronisch aufgezeichnet. Primär analysiert wurden die durchschnittliche Anzahl an Migränetagen und mindestens mittelstarken Kopfschmerztagen innerhalb eines jeden Behandlungsmonats und die durchschnittliche Veränderung dieser Parameter in jedem Monat, verglichen mit der Baseline. Sekundärer Endparameter war die Anzahl verwendeter Akutmedikation in jedem Behandlungsarm und Behandlungszyklus. Es wurden 133 Patienten (66 mit Placebo, 67 mit einem Prophylaktikum) in die Analyse einbezogen. In der mit Fremanezumab behandelten Patientengruppe verringerten sich die durchschnittlichen

Migränetage/Monat von 14,6 auf 10,5 (–4,12) und in der Placebogruppe von 14,6 auf 12,1 (–2,47) ( $p = 0,0321$ ). Mittelstarke bis starke Migränetage (12,3 vs. 11,7) verringerten sich ebenfalls statistisch signifikant in der Verumgruppe gegenüber der Placebogruppe (–4,16 vs. –2,37;  $p = 0,0058$ ). Die Tage, an denen eine zusätzliche Akutmedikation eingenommen werden musste, konnte in der mit Fremanezumab behandelten Patientengruppe statistisch signifikant reduziert werden (–3,88 vs. –2,52;  $p = 0,0414$ ). Eine zumindest 50 %-Reduktion der Migränetage wurde in 40 % der Patienten in der Verumgruppe erzielt (vs. 24 % in der Placebogruppe). Die Nebenwirkungsrate war niedrig, dosis- und medikationsunspezifisch. Die Autoren schlossen aus diesen Ergebnissen, dass Fremanezumab als Add-on-Therapie gegenüber Placebo statistisch signifikant die Anzahl der Migräne- und Kopfschmerztage senkt und im klinischen Alltag die Kombination zu erwägen ist, insbesondere da keine Interaktionen zwischen CGRP-Antikörpern und anderen Migräneprophylaktika zu erwarten sind. Bei Einleitung der Behandlung mit Fremanezumab kann die Therapie mit einem Arzneimittel zur Migräneprävention begleitend fortgeführt werden, sofern es vom Verordnenden für notwendig erachtet wird.

Basierend auf pathophysiologischen Erwägungen, die eine differenzielle Modulation der trigeminalen Aktivierung im Rahmen einer Migräneattacke durch CGRP(Rezeptor)-blockierende Substanzen (monoklonale Antikörper gegen CGRP als Liganden oder dessen Rezeptor und Gepante mit Wirkung auf trigeminale A-delta-Fasern) und OnabotulinumtoxinA (mit Wirkung auf trigeminale C-Fasern) vermuten, wird das Konzept einer dualen Therapie diskutiert. Erste unkontrollierte Studiendaten legen eine mögliche additive Wirkung nahe (425).

#### 4.7.7 Reduktion der Einnahme von Akutmedikation

In allen randomisierten Studien wurden die Tage erfasst, an denen Akutmedikation eingenommen wurde. In einigen Studien wurde allerdings nur die Einnahme der Triptane untersucht. Diese waren naturgemäß bei der chronischen Migräne höher als bei der episodischen Migräne. Die Tabelle 11 zeigt eine Reduktion der Tage mit Einnahme von Medikamenten zur Therapie von akuten Migräneattacken unter Placebo von +0,5 bis –3,1 und unter aktiver Therapie von –1,1 bis –4,9. Es bestehen, obwohl ein direkter Vergleich nicht möglich ist, keine Unterschiede zwischen Eptinezumab, Erenumab, Fremanezumab und Galcanezumab.

Tabelle 11: Reduktion der Tage mit Einnahme von Medikamenten zur Therapie akuter Migräneattacke pro Monat

Substanz	Studie	Placebo	Therapie 1	Therapie 2
Erenumab	EM (382)	–0,2	70 mg –1,1	140 mg –1,6
	EM (383)	–0,6	70 mg –1,2	
	EM (426)	+0,5	70 mg –1,3	
	CM (385)	–1,6	70 mg –3,5	
Fremanezumab	EM (427)	–3,1	225 mg –4,9	675 mg –4,8
	EM (391)	–1,6	225 mg –3,0	675 mg –2,9
	CM (392)	–1,9	675 mg –3,7	675/225/225 mg –4,2
Galcanezumab	EM (394)	–2,2	120 mg –4,0	

	EM (395)	-1,9	120 mg -3,7	
	CM (406)	-2,2	120 mg -4,7	
Eptinezumab	CM (428)	-5,0	100 MG -9,8	300 mg -8,5

#### 4.7.8 Auslassversuch oder Therapiepause bei initialem therapeutischem Ansprechen

Gemäß der Fachinformation ist in Deutschland und Österreich eine regelmäßige Prüfung vorzunehmen, ob die Behandlung fortgesetzt werden soll (abweichende Regelung in der Schweiz siehe Tabelle 12). Dies bedeutet im klinischen Alltag ein Pausieren der Medikation und abwarten, ob der Therapieerfolg auch nach Absetzen der Medikation bestehen bleibt sowie ggf. eine Wiederaufnahme bei erneuter Verschlechterung.

In den beiden EVOLVE-Studien wurde der Verlauf der Migräne am Ende der 6-monatigen doppelblinden Behandlungsphase über weitere 4 Monate untersucht (429). Im Monat 6 hatte die Zahl der Migränetage im Monat um 4,5–5 Tage abgenommen. 4 Monate nach Absetzen verschlechterte sich die Migräne wieder. Die Reduktion der Migränetage betrug aber immer noch 3,5–4,1 Tage im Vergleich zur Baseline. Eine weitere Analyse bei Patienten, die Erenumab und Galcanezumab zum Ende der offenen Langzeitstudien absetzten, ergab auch hier, dass es zwar ab Woche 5 wieder zu einer Zunahme der monatlichen Migränetage kommen kann, diese aber die Ausgangswerte nicht erreichen (430).

In einer longitudinalen Kohortenstudie mit gleichen Anteilen von Patienten, die auf Erenumab, Fremanezumab und Galcanezumab eingestellt waren, führte das Absetzen nach einer Stabilisierung auf 8,2 bis 6,6 Migränetage in den Wochen 5–8 und ( $10,3 \pm 6,8$  Tage) und 13 bis 16 ( $12,5 \pm 6,6$  Tage) wieder zu einem statistisch signifikanten Anstieg der Migränetage (431). Auch die migränebezogene Lebensqualität und die Beeinträchtigung durch die Migräne nahmen nach dem Absetzen wie der signifikant zu (432). Nach der Therapiepause von monoklonalen Antikörpern zeigt sich, dass die Zahl der monatlichen Migränetage einige Monate nach Therapieende bei vielen Patienten wieder ansteigt, wobei das Ausgangsniveau vor Therapiebeginn nicht immer erreicht wird.

Es gibt ein Konsensusstatement der Migräne- und Kopfschmerzgesellschaften der deutschsprachigen Länder zur Therapiedauer der medikamentösen Migräneprophylaxe (433, 434) (siehe Tabelle 12). Im Fall einer erneuten Zunahme sollte die zuletzt wirksame Medikation wieder begonnen werden. In einer unkontrollierten Studie konnte gezeigt werden, dass es nach Wiederaufnahme der zuletzt wirksamen Antikörpertherapie zu einer signifikanten Abnahme der monatlichen Migränetage, der monatlichen Kopfschmerztage sowie der Tage mit Einnahme von Akutmedikation kam (435).

Tabelle 12: Empfohlene Therapiedauer bis zu einem Auslassversuch bei Migräneprophylaxen

Empfohlene Therapiedauer	
Patienten mit niederfrequenter (< 8 monatliche Migränetage; MMDs) episodischer Migräne zu Behandlungsbeginn, kürzerer Erkrankungsdauer und ohne komorbide Erkrankungen wie Depression, Angststörung oder chronische Schmerzkrankung	Patienten mit längerer Migräneanamnese, hochfrequenter episodischer ( $\geq 8$ MMDs) oder chronischer Migräne zu Behandlungsbeginn und Begleiterkrankungen wie Depression, Angststörung oder chronische Schmerzkrankung

9 bis 12 Monate Therapiedauer bei klinisch signifikanter Reduktion der Migräne (d.h. $\geq 50\%$ Reduktion MMD, $\geq 30\%$ Reduktion MIDAS, $\geq 5$ Punkte Reduktion HIT-6), bevor ein Auslassversuch der Migräneprophylaxe erfolgt	mindestens 12 bis 24 Monate Therapiedauer bei klinisch signifikanter Reduktion der Migräne (d. h. $\geq 30$ bis $\geq 50\%$ Reduktion MMD, $\geq 30\%$ Reduktion MIDAS, $\geq 5$ Punkte Reduktion HIT), bevor ein Auslassversuch der Migräneprophylaxe erfolgt
Bei Behandlung mit Flunarizin muss gemäß den Empfehlungen der Fachinformation nach 6 Monaten eine Therapieunterbrechung erfolgen.	Ausnahme: Bei Behandlung mit Flunarizin muss nach 6 Monaten eine Therapieunterbrechung erfolgen

#### 4.7.9 Wechsel von einem Antikörper auf einen anderen Antikörper bei Nonresponse („Switch“)

Daten aus unkontrollierten Studien deuten darauf hin, dass bei Unwirksamkeit ein Wechsel von einem monoklonalen Antikörper auf einen anderen sinnvoll ist, v. a. wenn dies mit einem Wechsel der Wirkstoffgruppe einhergeht. So führte bei Nonrespondern nach 3 Behandlungszyklen der Wechsel von Erenumab auf Galcanezumab oder Fremanezumab bei 32 % zu einer mindestens 30 %igen Reduktion der monatlichen Kopfschmerztag (436). Eine mindestens 50 %ige Reduktion der Kopfschmerztag fand sich bei 12 % der Patienten. In einer näheren Betrachtung zeigte sich, dass kein Patient mit täglichen Kopfschmerzen ( $n = 9$ ) von einem Behandlungswechsel profitierte. Dagegen profitierten 50 % der Patienten mit einem „nicht täglichen“ Kopfschmerz ( $n = 16$ ).

Ob ein Wechsel von einem Ligandenantikörper auf einen anderen sinnvoll ist, kann derzeit mit der verfügbaren Literatur nicht abschließend beantwortet werden, kann aber durchaus im Einzelfall pragmatisch erwogen werden.

#### 4.8 Sicherheit und Verträglichkeit der monoklonalen Antikörper

Grundsätzlich sind wenige behandlungsabhängige Nebenwirkungen bei der Einnahme von monoklonalen CGRP-Antikörpern über einen Anwendungszeitraum von einem Jahr zu beobachten. Die Nebenwirkungen der CGRP-Antikörper sind zum allergrößten Teil von milder Intensität und können ebenso nicht dem ZNS zugeordnet werden. Letzteres trägt signifikant zur Akzeptanz der Substanzen bei. Es muss festgehalten werden, dass in den Studien vor allem ansonsten gesunde Migränepatienten behandelt wurden. Es gibt kaum Vorerfahrungen bei Patienten mit zusätzlichen anderen Erkrankungen und das beobachtete Nebenwirkungsspektrum bezieht sich also im Wesentlichen auf ansonsten gesunde Migränepatienten.

Die häufigsten Nebenwirkungen des CGRP-Rezeptor-Antikörpers Erenumab sind über alle Studien hinweg Nasopharyngitis und Infektionen der oberen Atemwege, die beide gleich häufig wie bei der Gabe von Placebo waren (382, 385, 426). Es finden sich bei Placebo und aktiver Substanz vor allem lokale Schmerzen, Reaktionen an der Einstichstelle und Juckreiz bei etwa 2 % der Patienten. Allergische Nebenwirkungen (Anaphylaxie) werden selten gesehen. Etwas häufiger wurde in der STRIVE-Studie bei der 140-mg-Dosierung Obstipation beobachtet (3,4 %) als bei Gabe von 70 mg (1,6 %) bzw. 1,3 % nach Placebo (382). Diese Beobachtung wurde jedoch nicht konsistent über alle

Erenumab-Studien beobachtet (385, 426). Muskelspasmen werden bei 2 % der Patienten nach Gabe von Erenumab beobachtet (385). Die amerikanische Zulassungsbehörde (FDA) weist darauf hin, dass nach Zulassung von Erenumab in den USA vereinzelt Fälle einer schweren Obstipation z. T. mit Notwendigkeit eines operativen Eingriffs beobachtet wurden. Die Problematik der Obstipation bei bereits vorbestehender Obstipation oder gleichzeitiger Einnahme von obstipierenden Substanzen bedarf besonderer Aufklärung bzw. muss berücksichtigt werden.

Bei der Behandlung von Migränepatienten mit monoklonalen CGRP-Antikörpern gibt es eine Untergruppe von Patienten, die ein Risiko für immunologisch induzierte Entzündungskomplikationen durch die CGRP-Hemmung aufweisen (437, 438). Die Hemmung von CGRP kann sowohl pro- als auch antiinflammatorische Wirkungen bedingen. Dies kann lokale Entzündung fördern. Umgekehrt induziert CGRP auch die angeborene Immunantwort in der Haut. Die immunologischen Auswirkungen der Hemmung von CGRP in der Haut können daher unterschiedlich sein.

ZNS-Nebenwirkungen traten selten und nicht häufiger als unter Placebo auf. Dies ist ein weiteres Indiz dafür, dass die monoklonalen Antikörper nicht die Blut-Hirn-Schranke überqueren und nicht direkt im ZNS aktiv werden. Schwere unerwünschte Ereignisse traten mit maximal 3 % in der Erenumab-70-mg-Gruppe bei CM-Patienten am häufigsten auf, jedoch waren diese nicht signifikant häufiger als bei Placebo und in der Regel nicht im kausalen Zusammenhang zur Erenumab-Gabe. Auch bei der Anwendung von Erenumab über ein Jahr waren Nebenwirkungen nicht häufiger als in den doppelblinden Studienphasen (439). Für Erenumab sind 4 kardiovaskuläre Ereignisse berichtet. Alle Ereignisse waren durch vorbestehende schwere koronare Herzkrankheit (n = 2), Substanzabusus (n = 1) bzw. genetische Prädisposition (n = 1) erklärbar. Relevant sind bei allen monoklonalen Antikörpern Obstipationen, die selten schwerwiegend sein können.

Für Galcanezumab zeigen sich in geringerem Maß behandlungsabhängige Nebenwirkungen im Vergleich zu Placebo (394, 395, 406). Hierbei berichten bis zu etwa 15 % der Patienten Schmerzen oder lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (Juckreiz/Erythem/Schwellung), was etwas häufiger ist als bei Placebo. Es werden Obstipation in 1–1,5 % und Schwindel in 0,7–1,2 % in der 120-mg- bzw. 240-mg-Dosis beobachtet. Diese sind numerisch häufiger als unter Placebo. Die Standarddosierung ist die monatliche Gabe von 120 mg Galcanezumab. Todesfälle wurden nicht berichtet und ebenso keine schwerwiegenden Nebenwirkungen, die auf Galcanezumab zurückzuführen sind.

Etwa 24–30 % der Patienten berichten nach Gabe von Fremanezumab über Schmerzen bei der Injektion und ebenso berichten etwas mehr Patienten nach der Gabe des Antikörpers in den Studien lokale Reaktionen an der Einstichstelle wie Erythem (bis zu 16%) oder Induration (<17%) als nach Placebo (391, 392, 440). Die Ergebnisse für die monatliche und für die Quartalsgabe unterscheiden sich nicht. Numerisch häufiger waren Blasenentzündungen unter Fremanezumab-Gabe (3,4% Quartalsdosis) vs. 1,4% bei Placebo. In einer gepoolten Datenanalyse aller Verträglichkeitsdaten zeigte sich dieser Effekt nicht mehr (440).

Alle Sicherheitsdaten stützen sich auf Untersuchungen von jeweils über 2500 behandelten Patienten. Mit Erenumab wurden zudem etwa 1500 Patienten über mindestens 1 Jahr behandelt, 279 Patienten wurden mit Galcanezumab und 1400 mit Fremanezumab über die Dauer von einem Jahr therapiert. Patienten über 65 Jahren waren in den Studien mit Erenumab und Galcanezumab ausgeschlossen



und nur 2 % der Patienten mit Fremanezumab waren über 65 Jahre alt, sodass für diese Patientengruppe keine Aussagen zu Nebenwirkungen getroffen werden können. Ebenso waren Minderjährige von den Studien ausgeschlossen. Patienten mit relevanten Vorerkrankungen waren in den Studien nicht eingeschlossen, sodass diesbezüglich zu besonderer Vorsicht gemahnt wird.

Monoklonale Antikörper können zu einem Blutdruckanstieg führen. Dies ist besonders bei Erenumab der Fall. In Einzelfällen kann eine antihypertensive Therapie notwendig werden (441).

#### 4.9 Gegenanzeigen und Warnhinweise

In den Phase-II- und -III-Studien waren Patienten mit akuten oder schweren kardiovaskulären Erkrankungen sowie Autoimmunerkrankungen ausgeschlossen. Bei diesen Patienten sollte ein CGRP-Antikörper oder CGRP-Rezeptorantikörper, basierend auf pathophysiologischen Überlegungen, nur in begründeten Einzelfällen verordnet werden, bis Sicherheitsdaten vorliegen.

Als einziger Antikörper wurde Erenumab in einer Dosierung von 140 mg i. v. bei Patienten mit stabiler Angina pectoris bei schweren kardiovaskulären Erkrankungen mittels Ergometer-Test untersucht (442). Hier zeigte sich kein Unterschied zu Placebo bei allen Zielparametern zur Placebo-Gabe. Weder die Zeit bis zur Senkung der ST-Strecke noch die Zeit bis zum Auftreten von Angina-Pectoris-Beschwerden noch die Zeit bis zum Abbruch des Ergometer-Tests waren durch die Erenumab-Gabe beeinträchtigt. Für die direkten CGRP-Antikörper liegen bisher leider keine vergleichbaren Untersuchungen vor.

Weiterhin sollten Antikörper gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor vorsichtshalber nicht eingesetzt werden bei Patienten mit symptomatischer koronarer Herzerkrankung, ischämischem Insult, Subarachnoidalblutung, peripherer arterieller Verschlusskrankheit, COPD, pulmonaler Hypertension, M. Raynaud oder nach Organtransplantation.

Monoklonale Antikörper gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor dürfen nicht in der Schwangerschaft und Stillzeit angewandt werden. Sie können die Plazenta ab Tag 90 über einen aktiven Transportmechanismus überqueren und sollen daher auf jeden Fall bei Eintritt einer Schwangerschaft abgesetzt werden. Grundsätzlich sollen Frauen im gebärfähigen Alter eine Kontrazeption betreiben. Eine Wechselwirkung mit Kontrazeptiva ist für Erenumab untersucht und nicht bekannt. Eine Wechselwirkung mit anderen Antikörpern und immunologisch wirksamen Medikamenten ist für die monoklonalen Antikörper nicht bekannt.

Für Kinder und Jugendliche gibt es bisher keine Informationen zu Verträglichkeit und Sicherheit. Monoklonale Antikörper sollten zudem bis auf Weiteres nicht bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen oder Wundheilungsstörungen eingesetzt werden. Diese Empfehlung stützt sich auf das theoretische Risiko einer Hemmung von CGRP und nicht auf publizierte unerwünschte Arzneimittelwirkungen.

#### 4.10 Details zur Kostenerstattung

Die monoklonalen Antikörper Eptinezumab, Erenumab, Fremanezumab und Galcanezumab sind in Deutschland zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat

zugelassen. Zugelassene und verschreibungspflichtige Arzneimittel sind grundsätzlich erstattungsfähig, sofern sie durch den G-BA nicht explizit von der Erstattung ausgeschlossen wurden. Diese Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse werden in der Anlage 3 der Arzneimittel-Richtlinie definiert. Zu den CGRP-Antikörpern gibt es in dieser Anlage keine Regelungen. Es sind daher alle CGRP-Antikörper in Deutschland im Rahmen ihrer Zulassung vollumfänglich erstattungsfähig. Die Verordnungen können jedoch wie andere Arzneimittel auch einer Wirtschaftlichkeitsprüfung unterzogen werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat im Verfahren der frühen Nutzenbewertung für Erenumab, Fremanezumab und Galcanezumab in bestimmten Subgruppen einen Zusatznutzen festgestellt. Für Eptinezumab ist dieses Verfahren noch nicht abgeschlossen. Auf Basis der Nutzenbewertung verhandeln der GKV-Spitzenverband und die Hersteller anschließend über den Preis. Neben der Höhe des Erstattungsbetrages können der GKV-Spitzenverband und die Hersteller dabei bereits vereinbaren, dass Arzneimittelverordnungen bei Indikationen, für die der G-BA dem Wirkstoff einen Zusatznutzen zugesprochen hat, bei Wirtschaftlichkeitsprüfungen als Praxisbesonderheiten gelten. Lassen sich Arzneimittel-Praxisbesonderheiten berücksichtigen, reduziert das das Verordnungsvolumen und senkt die Wahrscheinlichkeit das Richtwertvolumen zu überschreiten. Praxisbesonderheiten wurden mittlerweile für Erenumab, Fremanezumab und Galcanezumab festgestellt. Zur Anerkennung ist eine ausführliche Dokumentation notwendig, die von den Gemeinsamen Prüfungseinrichtungen in einem Prüfverfahren angefordert werden kann. Es sollten insbesondere die Indikation nach den ICHD-3-Kriterien, die Zahl der Migränetage pro Monat und das Ausmaß der Behinderung im Alltag sowie die einzelnen Vortherapien in der Krankenakte dokumentiert werden, damit die Entscheidung zur Verschreibung eines monoklonalen Antikörpers gemäß den obigen Kriterien begründbar ist.

Darüber hinaus haben Krankenkassen die Möglichkeit, Rabattverträge zu den verschiedenen Produkten zu schließen. Außerdem können kassenindividuell selektivvertragliche Regelungen bestehen, die die Wirtschaftlichkeit der Verordnungen der CGRP-Antikörper regeln.

### **Regelungen für Erenumab**

Die Verordnungen von Erenumab sind ab dem 01.04.2022 nach § 130b Abs. 2 SGB V mit einem Zusatznutzen laut G-BA-Beschluss vom 02.05.2019 sowie vom 21.10.2021 ab dem ersten Behandlungsfall als Praxisbesonderheiten anzuerkennen. Die Praxisbesonderheit gilt ausschließlich für:

- Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, bei denen die Therapie mit mindestens einer Migräneprophylaxe (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramid, Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A) erfolglos war oder diese nicht vertragen wurde

- Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die für keinen der genannten Wirkstoffe zur Migräneprophylaxe geeignet sind. Die Nichteignung ist zu dokumentieren.

Alle anderen Patienten sind ausdrücklich nicht von der Praxisbesonderheit umfasst. Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Bei Patienten, die nach 3 Monaten Behandlung noch kein Ansprechen gezeigt haben, ist die Folgeverordnung nicht mehr von der Praxisbesonderheit umfasst.

### **Regelungen für Fremanezumab**

Nach der Vereinbarung nach § 130b Abs. 1 Satz 1 SGB V zwischen dem GKV-Spitzenverband und dem Hersteller von Fremanezumab soll das Arzneimittel ausschließlich zur Migräneprophylaxe in der Patientengruppe verordnet werden, für die der G-BA im Beschluss nach § 35a Abs. 3 SGB V vom 19.09.2019 einen Zusatznutzen festgestellt hat. Diese Patientengruppe lautet:

- Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A – Letzteres entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder die diese nicht vertragen

Fremanezumab ist ab dem 15.05.2020 ab dem ersten Behandlungsfall von der Prüfungsstelle (§ 106c SGB V) ausschließlich in der o. g. Patientengruppe mit Zusatznutzen laut G-BA-Beschluss vom 07.11.2019 als Praxisbesonderheit anzuerkennen.

### **Regelungen für Galcanezumab**

Galcanezumab soll ausschließlich in der Patientengruppe verordnet werden, für die der G-BA im Beschluss nach § 35a Abs. 3 SGB V vom 19.09.2019 einen Zusatznutzen festgestellt hat. Diese Patientengruppe lautet:

- Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A – Letzteres entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder die diese nicht vertragen

Galcanezumab ist ab dem 01.04.2020 ab dem ersten Behandlungsfall von der Prüfungsstelle (§ 106c SGB V) ausschließlich in der Patientengruppe mit Zusatznutzen laut G-BA-Beschluss vom 19.09.2019 als Praxisbesonderheit anzuerkennen. Weitere Anwendungsgebiete oder Patientengruppen oder Erweiterungen des Anwendungsgebietes von Galcanezumab sind hiervon nicht umfasst.

## Allgemeine Regeln

Die Einleitung und die Überwachung der Behandlung sollen durch in der Diagnose und Therapie von Patienten mit Migräne erfahrene Ärzte erfolgen. Der Behandlungserfolg sollte 3 Monate nach Behandlungsbeginn beurteilt werden. Jede weitere Entscheidung, die Behandlung fortzusetzen, sollte für jeden Patienten individuell erfolgen. Es wird empfohlen, anschließend regelmäßig zu überprüfen, ob eine Weiterbehandlung notwendig ist. Die Anerkennung als Praxisbesonderheit gilt nicht bei der Anwendung außerhalb der gesetzlich bestimmten Bedingungen im Rahmen eines nicht bestimmungsgemäßen Gebrauchs (off-label use). Die Ärzte sind hiermit nicht von den einzuhaltenden Vorgaben aus § 12 SGB V (Leistungen müssen wirtschaftlich und zweckmäßig sein und dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten) und § 9 der Arzneimittelrichtlinie entbunden.

## Verordnungen im Bereich der PKV

Die vorgenannten Regelungen betreffen formal den Bereich der gesetzlichen Krankenversicherung, nicht jedoch den der privaten Krankenversicherung. Sofern nicht im individuellen Versicherungsvertrag anders geregelt, gelten hier zugelassene Medikamente bei Beachtung der Indikation aus der Fachinformation (mindestens 4 Migränetage/Monat) als erstattungsfähig.

Abbildung 3: Verordnungskriterien von Fremanezumab und Galcanezumab im Rahmen der bundesweiten Praxisbesonderheit

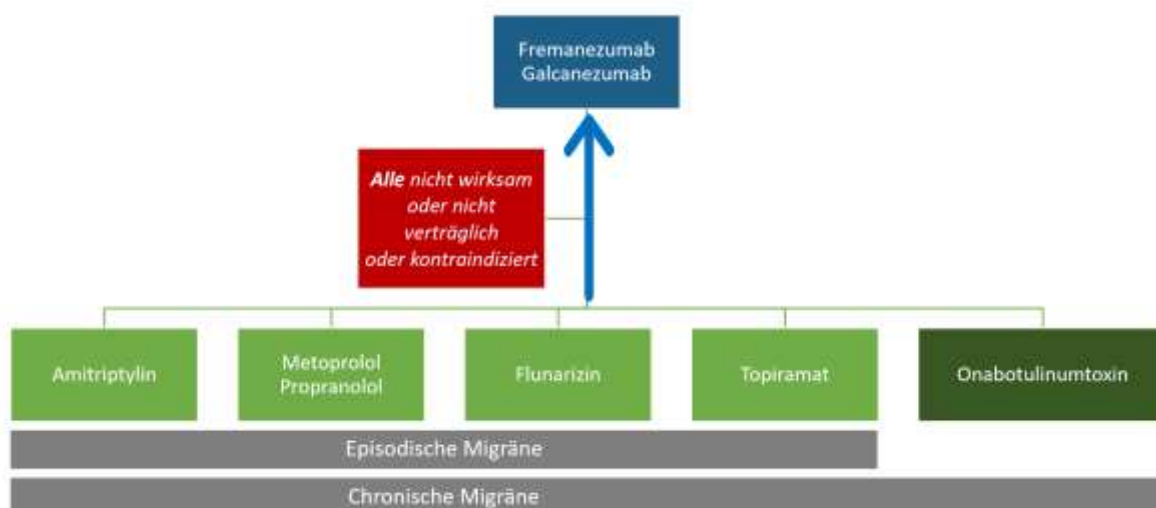
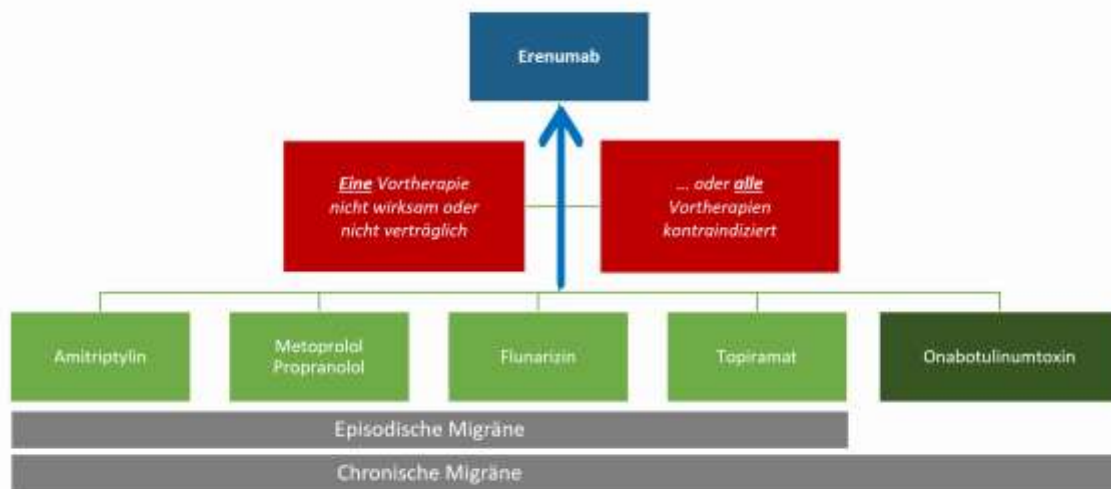


Abbildung 4: Verordnungskriterien von Erenumab im Rahmen der bundesweiten Praxisbesonderheit



#### 4.11 OnabotulinumtoxinA zur Migräneprophylaxe

##### Empfehlungen

- OnabotulinumtoxinA ist nur in der Therapie der chronischen Migräne mit und ohne Übergebrauch von Schmerz- und Migränemitteln wirksam. OnabotulinumtoxinA sollte in dieser Indikation nur von in der Diagnose und Therapie chronischer Kopfschmerzen erfahrenen Neurologen eingesetzt werden.
- OnabotulinumtoxinA sollte über 2–3 Behandlungszyklen im Abstand von 3 Monaten eingesetzt werden, bevor über die Wirksamkeit entschieden wird.
- Es gibt Evidenz, dass die höhere Dosierung (195 Einheiten) eine bessere Wirkung zeigt als die niedrigere Dosierung (155 Einheiten). Die Wirkung kann mit der Dauer der Behandlung noch zunehmen.
- Bei gutem Ansprechen kann das Dosierungsintervall auf z. B. 4 Monate gestreckt werden oder ein Auslassversuch unternommen werden

##### 4.11.1 Indikation und Wirkmechanismus

OnabotulinumtoxinA (BoNT-A) ist in der Behandlung der chronischen Migräne, das heißt bei Vorliegen von 15 und mehr Kopfschmerztage, von denen mindestens 8 die Kriterien einer Migräne erfüllen, mit oder ohne Übergebrauch von Analgetika und/oder Triptanen, wirksam. Empfohlen wird die Behandlung mit BoNT-A, wenn zuvor zwei orale Prophylaxen nicht ausreichend wirksam waren (443). Verschiedene Mechanismen zur Wirkung von BoNT-A in der Migräneprophylaxe werden diskutiert: Zum einen wird angenommen, dass es durch die Injektionen von BoNT-A in das trigeminale Innervationsgebiet zu einer Reduzierung der peripheren Sensibilisierung und neurogenen Inflammation kommt (444). Mediatoren wie Glutamat, Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) und

Substanz P kommt hier eine entscheidende Rolle zu. Pathophysiologisch wird bei der chronischen Migräne angenommen, dass durch die verminderte Sekretion dieser Mediatoren durch BoNT-A indirekt eine zentrale Sensibilisierung unterdrückt wird (445). Zum anderen scheint BoNT-A eine weitere periphere Sensibilisierung über die Blockade relevanter nozizeptiver Rezeptoren und Ionenkanäle zu blockieren, u. a. Transiente Rezeptor-Potenzial-Kationenkanal der Unterfamilie V, Subtyp 1 (TRPV1) oder transiente Rezeptorpotenzial Ankyrin 1 (TRPA1) (446). Alternative Hypothesen konnten in vivo nicht bestätigt werden, dass BoNT-A einen direkten Effekt auf die zentrale Schmerzverarbeitung über einen retrograden Transport von peripheren nozizeptiven Neuronen und weiterer zentraler Transzytose hat (447). Die Injektionen von BoNT-A führen zu einer Hemmung der Ausschüttung von Acetylcholin an den präsynaptischen Vesikeln. Die Effekte sind dosisabhängig und reversibel. Es wird angenommen, dass der Effekt nach 2–3 Tagen startet und nach 2 Wochen sein Maximum erreicht und durch axonales Aussprossen nach 2–4 Monaten endet (448).

#### 4.11.2 OnabotulinumtoxinA zur Therapie der chronischen Migräne

In 2 großen Phase-III-Studien mit insgesamt 1384 Patienten konnte die Wirksamkeit von BoNT-A bei der chronischen Migräne gegenüber Placebo gezeigt werden (Phase 3 REsearch Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy, PREEMPT 1 und 2) (449, 450). Nach standardisiertem Protokoll wurden alle 12 Wochen 155 oder 195 IE an 31 Stellen von 7 spezifischen Stellen der Kopf- und Schultermuskulatur (Add-on-Gaben von zusätzlich 40 IE nach „follow the pain“ waren möglich) verabreicht. In PREEMPT 1 wurde die Häufigkeit der Kopfschmerzattacken als primärer Endpunkt definiert, in PREEMPT 2 die Reduktion der durchschnittlichen Kopfschmerztage ab der Woche 24. In den gepoolten Analysen zeigte sich für den primären Endpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied mit einer Reduktion von 8,4 Kopfschmerztagen gegenüber 6,6 Tagen im Placeboarm ( $p < .001$ ) (401). Alle weiteren sekundären Endpunkte waren ebenso bis auf die Einnahmefrequenz der Akuttherapeutika positiv. Etwa ein Drittel der Patienten sprachen nicht auf  $\geq 3$  orale Prophylaktika an. Etwa 40 % der Patienten hatten zur Baseline keine orale Vorprophylaxe. Nebenwirkungen traten im Verumarm bei 62,4 % der Patienten auf (versus 51,7 % in der Placebogruppe). Häufigste behandlungsbedingte Nebenwirkungen waren Nackenschmerzen (Verum 6,7 % versus 2,2 % Placebo), Muskelschwäche bei 5,5 % (0,3 %) und Ptose in 3,3 % (0,3 %). Generell waren die Nebenwirkungen mild und vorübergehend, und 3,8 % (1,2 %) der Patienten beendeten wegen dieser Nebenwirkungen die Studienteilnahme. Es zeigte sich im ersten Behandlungsjahr bei 12 wöchentlichen Injektionsintervallen eine kontinuierliche Abnahme der Kopfschmerzhäufigkeit. Bei Patienten mit Übergebrauch von Akuttherapeutika (65,3 % der Patienten) und chronischer Migräne wurde eine Reduktion des primären Endpunktes von –8,2 Tagen versus –6,2 Tagen ( $p < .001$ ) erreicht (402).

Die Ergebnisse der Wirksamkeit und Verträglichkeit der OnabotulinumtoxinA-Therapie der PREEMPT-Studien konnten in mehreren weiteren Studien bestätigt werden: In der multizentrischen, einarmigen, offenen und prospektiven Phase-IV-COMPEL-Studie erhielten 716 Patienten bis zu 9 Zyklen von 155 IE BoNT-A in einem 12-Wochen-Intervall nach PREEMPT-Protokoll. Es zeigte sich ein anhaltender Benefit der BoNT-A-Behandlung für den primären Endpunkt bezüglich der Reduktion der monatlichen Kopfschmerzhäufigkeit bei Woche 108 (–10,7 Kopfschmerztage;  $p < .0001$ ) (451). Die sekundären Endpunkte HIT-6-Score, die migränebedingte Beeinträchtigung (Migraine Disability

Assessment Questionnaire), die gesundheitsbezogene Lebensqualität, Schlafstörung (Pittsburgh Sleep Quality Index), Fatigue (Fatigue Severity Scale), Depression (9 Item Patient Health Questionnaire) und Angststörung (7 Item Generalized Anxiety Disorder Assessment) zeigten sich ebenso signifikant gebessert zwischen der Baseline und zum Zeitpunkt der Woche 108 ( $p < .001$ ). Obwohl die Studiendesigns unterschiedlich sind, zeigte sich ein vergleichbarer klinischer Benefit in den Zielparametern (451).

Mehrere Real-World-Studien untermauern die Wirksamkeit der BoNT-A-Therapie zur Behandlung der chronischen Migräne. In der multizentrischen prospektiven REPOSE-Studie erhielten 641 Patienten aus 78 Zentren in Deutschland, Italien, Norwegen, Russland, Schweden, Spanien und Großbritannien für 2 Jahre die BoNT-A-Therapie (452). 79,1 % der Patienten erhielten die BoNT-A-Injektionen für mindestens eine Behandlung 13 Wochen nach letztmaliger Injektion. Fast die Hälfte der Patienten litt zur Baseline an einem Übergebrauch an Akutmedikation. Ein Drittel der Patienten erhielt zudem die „follow the pain“-Injektionen nach PREEMPT, was in der COMPEL-Studie nicht der Fall war. Vergleichbar mit den Ergebnissen der oben genannten klinischen Studien, zeigte die BoNT-A-Therapie eine signifikante und anhaltende Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage gegenüber der Baseline (Kopfschmerztage Baseline 20,6 (5,4) versus 7,4 (6,6) Kopfschmerztage zur 8. Gabe;  $p < .001$ ). Weitere Outcome-Parameter wie Migraine-Specific Quality-of-Life Questionnaire (MSQ), EuroQol 5-Dimension Questionnaire (EQ-5D) waren ebenso zu jedem Messzeitpunkt im Vergleich zur Baseline verbessert, was sich bereits in den Interimsanalysen abzeichnete ( $p < .001$ ). Ein Fünftel der Patienten berichtete über milde bis moderate Nebenwirkungen nach der BoNT-A-Therapie.

Weitere Realweltstudien konnten die Wirksamkeit und Verträglichkeit der BoNT-A-Therapie für verschiedene Zeiträume bestätigen: Eine italienische Studie mit 172 Patienten zeigte, dass die Gabe von 195 IE gegenüber der Gabe von 155 IE BoNT-A eine signifikant bessere Wirksamkeit hinsichtlich der mittleren Reduktion der Kopfschmerz- und Migränetage, der Einnahmetage der Akutmedikation sowie Reduktion im Head Impact Test-6 über einen Zeitraum von 2 Jahren bewirkte ( $p < .001$ ). In der Kohorte betragen die durchschnittlichen Einnahmetage der Akutmedikation 20,8  $\pm$  4,5 (155 IE) versus 21  $\pm$  5,1 (195 IE) (453). Ähnliche Ergebnisse für einen Behandlungszeitraum 2 Jahre zeigten Studien aus Kanada (454, 455), Großbritannien (452), für den Behandlungszeitraum 3 Jahre (456, 457) sowie 4 Jahre (458). Eine Metaanalyse zur Behandlung der chronischen Migräne mit OnabotulinumtoxinA untermauert die Wirksamkeit aus Realweltdaten der letzten 10 Jahre (459).

Etwa ein Viertel der Patienten kann nach der ersten Gabe einen Wearing-off-Effekt zeigen, typischerweise 2–4 Wochen vor der Folgeinjektion. Genaue Gründe oder Prädiktoren sind hierfür nicht bekannt. Eine Dosiserhöhung konnte bei bis zu 75 % der Patienten eine anhaltende Wirksamkeit der BoNT-A zeigen (460, 461). Die Gaben von BoNT-A sollten 1 Behandlungsjahr lang in einem 3-monatlichen Abstand gegeben werden (462). Bei etwa 40 % der Patienten ist eine anschließende Streckung der Intervalle auf 4 Monate möglich, bei etwa 45 % kam es zu einer Verschlechterung unter dem verlängerten Intervall, sodass die 3-Monats-Intervalle wieder aufgenommen wurden (463). In einer weiteren prospektiven Studie zeigten 49 % von 276 Patienten nach Beendigung der BoNT-A-Therapie weniger als 5 Migränetage in zwei 12-Wochen-Zyklen. Im Follow-up nach 6 Monaten zeigten noch 80 % dieser Patienten keine klinische Verschlechterung (464). Es wird empfohlen, bei erfolgreicher Intervallstreckung auf 4 Monate und stabilem klinischem

Verlauf nach mindestens zwei 4-Monats-Intervallen einen BoNT-A-Auslassversuch zu unternehmen (443). Das NICE in Großbritannien hält eine mindestens 30%ige Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage nach 2 Zyklen BoNT-A für erforderlich, um die Therapiefortführung zu rechtfertigen (465). Sollte nach 2 Zyklen BoNT-A keine 30%ige Reduktion der Kopfschmerztage erreicht werden (unter Berücksichtigung einer Dosiserhöhung auf 195 IE), dann sollte die Therapie mit BoNT-A beendet werden (443). Die Indikation zur BoNT-A-Therapie sollte nach mindestens 2 bis 3 leitliniengerechten oralen Migräneprophylaktika initiiert werden (443), sofern möglich mit Topiramaten aufgrund seiner Evidenzlage bei chronischer Migräne (305).

Ein Cochrane-Review von 28 randomisierten kontrollierten Studien zeigte für die Behandlung der chronischen Migräne mit BoNT-A eine Reduktion von 3,1 Migränetagen (95 % KI 1,4–4,7) sowie 1,9 Kopfschmerztagen (95 % KI 1,0–2,7) nach sechs Monaten (466).

In der randomisierten, prospektiven, multizentrischen FORWARD-Studie mit 282 Patienten war der Behandlungsarm der Patienten, die 155 IE OnabotulinumtoxinA erhielten, dem Behandlungsarm von 50–100 mg Topiramaten in der 32. Woche in den 50 %-Responderraten überlegen (40 % [56/140] vs. 12 % [17/142], OR, 4,9 [95 % KI, 2,7–9,1];  $p < .001$ ) (467). Zwei RCTs mit jeweils etwa 60 Patienten zeigten eine vergleichbare Wirksamkeit von BoNT-A gegenüber Topiramaten (Tagesdosis 100–200 mg), jedoch mit weniger Nebenwirkungen im BoNT-A-Arm (468, 469). Ähnliche Ergebnisse in den Zielparametern zeigten sich in der randomisiert-kontrollierten Studie mit 250 mg Valproat (470) sowie mit 25–50 mg Amitriptylin (471). Präklinische Daten konnten synergistische Effekte einer Kombinationstherapie von BoNT-A und mit CGRP-basierten Therapien hinsichtlich klinischer Zielparameter zeigen, was auf die unterschiedlichen pathophysiologischen Wirkungsweisen zurückgeführt wurde (472). Bislang gibt es keine prospektiv erhobenen Daten zu dieser Kombinationstherapie. Es gibt weiterhin keine soliden Daten zu Kombinationstherapien mit oralen Prophylaktika und BoNT-A. In verschiedenen Realweltstudien waren bei 50–93 % der Patienten Kombinationstherapien von mindestens 1 oralen Migräneprophylaktikum und BoNT-A etabliert (463, 473). In einer Studie wurde das orale Prophylaktikum nach der 3. BoNT-A-Gabe in 45,2 % der Fälle abgesetzt bzw. in 13,9 % wurde die Dosis reduziert (474).

Eine italienische Studie mit gepoolten Realweltdaten aus 16 europäischen Kopfschmerzzentren beobachtete, dass eine exzellente OnabotulinumtoxinA-Response nach der 1. Gabe bei chronischer Migräne ein Prädiktor (definiert als  $\geq 75$  % Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage) auf das Ansprechen der Therapie nach der dritten Gabe ist. Die Rate der exzellenten prozentbasierten Responder betrug 10 %, die der häufigkeitsbasierten Responder 3 % nach 3 Injektionsintervallen (475).

In einer Studie aus Großbritannien hatten 56,2 % der Patienten mit chronischer Migräne und Übergebrauch von Akutmedikation eine  $\geq 30$  %ige -Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage, verglichen mit 64,9 % der Patienten mit chronischer Migräne allein, was die Wirksamkeit der BoNT-A-Therapie bei MO untermauert (476). Die Wirksamkeit von BoNT-A für diese Subgruppe wurde auch in der großen RCT bestätigt (402) sowie in einer gepoolten Analyse von Realweltdaten aus 16 europäischen Kopfschmerzzentren (475). In einer Studie aus Spanien mit 115 Patienten war bei



61,9 % der Patienten kein Übergebrauch der Akutmedikation unter der BoNT-A-Therapie mehr nachweisbar (474).

Eine systematische Übersichtsarbeit, welche Kosten-Nutzen-Analysen CGRP-basierter Therapien sowie von OnabotulinumtoxinA bei chronischer Migräne verglich, konnte zeigen, dass die Behandlung der chronischen Migräne ein vorteilhaftes inkrementelles Kosten-Nutzen-Verhältnis gegenüber Placebo aufweist (477). Die PREDICT-Studie konnte den Vorteil der OnabotulinumtoxinA-Therapie bei chronischer Migräne in Bezug auf den Ressourcenverbrauch im kanadischen Gesundheitssystem herausarbeiten. In der prospektiven kanadischen Studie wurden 123 Patienten mit chronischer Migräne mit 7 Behandlungszyklen von OnabotulinumtoxinA nach dem PREEMPT-Schema behandelt. Weitere Parameter wie Arbeitsproduktivität oder Einnahmehäufigkeit von Akuttherapie waren zwischen Baseline und nach 2 Jahren Behandlung signifikant gebessert ( $p < .001$ ) (455). Der positive Effekt der OnabotulinumtoxinA-Behandlung bei chronischer Migräne auf Parameter des Ressourcenverbrauchs bildete sich auch in anderen Studienpopulationen und Gesundheitssystemen ab, wie etwa in der US-amerikanischen COMPEL- oder der europäischen REPOSE-Studie.

#### 4.11.3 OnabotulinumtoxinA zur Therapie der episodischen Migräne

Die OnabotulinumtoxinA-Behandlung ist zur Behandlung der episodischen Migräne im Vergleich zu Placebo bislang ohne Wirksamkeitsnachweis, was in mehreren Metaanalysen und Reviews gezeigt werden konnte (466, 478–480). In einer kleinen, einarmigen, offenen italienischen Studie an 32 Patienten mit hochfrequent episodischer Migräne (8–14 monatliche Migränetage) zeigte sich jedoch eine signifikante Reduktion der monatlichen Kopfschmerztag von 3,68 Migränetagen 12 Wochen nach der 4. OnabotulinumtoxinA-Gabe nach PREEMPT ( $p < .001$ ) (481). Aktuell wird nochmals eine Studie durchgeführt, um die Wirksamkeit in der Therapie der episodischen Migräne zu untersuchen (NCT05028569).

### 4.12 Metaanalysen zur Wirksamkeit der monoklonalen Antikörper

#### Empfehlung

- In Metaanalysen zeigen sich keine Unterschiede zwischen den 4 monoklonalen Antikörpern gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor bezüglich der Wirksamkeit, gemessen als Reduktion der Migränetage pro Monat oder die 50 %-Responderrate.

Eine systematische Literaturrecherche und Metaanalyse bei Patienten mit episodischer Migräne umfasste 13 Studien mit 7557 Patienten (482). Alle Studien untersuchten den Unterschied der Migränetage pro Monat zwischen monoklonalen Antikörpern gegen CGRP (CGRPmAb) ( $n = 3326$ ) und Placebo ( $n = 2219$ ). Die Placebo-subtrahierten Daten für die Verringerung der monatlichen Migränetage betragen  $-1,55$  Tage (95 % KI  $-1,86$  bis  $-1,24$ ;  $p < 0,001$ ) zugunsten der CGRP(R)-monoklonale Antikörper gegenüber Placebo. Die Ergebnisse für Topiramamat ( $n = 1032$ ) gegenüber

Placebo (n = 543) stützen sich auf 4 Studien. Die mit Topiramaten behandelten Patienten zeigten eine stärkere Reduktion der monatlichen Migränetage im Vergleich zu Placebo von  $-1,11$  Tagen (95 % KI  $-1,62$  bis  $-0,59$ ). Die Rate an Nebenwirkungen war unter Topiramaten signifikant höher als unter den CGRPmAb.

Einen weiteren Vergleich zwischen CGRPmAb und klassischen Prophylaktika (Topiramaten, Valproat, OnabotulinumtoxinA, Candesartan, Flunarizin, Amitriptylin etc.) bei chronischer und episodischer Migräne beschrieben Vandervorst et al. (483). Nach Analyse von insgesamt 67 Studien (21 für CGRPmAb 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 CGRPmAb gezeigt wurde. Kritisch sind hier die unterschiedlichen Populationsgrößen in den einzelnen Studien zu bewerten. Bezüglich der Nebenwirkungsrate waren die CGRPmAb überlegen.

Wang et al. (484) führten eine systematische Literaturrecherche und eine Netzwerk-Metaanalyse durch. Sie analysierten 18 randomisierte Studien mit 8926 Patienten, die mit monoklonalen Antikörpern gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor behandelt wurden. Der primäre Endpunkt war die Änderung der Migränetage pro Monat, wobei die verschiedenen Dosierungen der monoklonalen Antikörper für die Metaanalyse zusammengefasst wurden. Die Metaanalyse zeigte eine durchschnittliche Reduktion der Migränetage pro Monat im Vergleich zu Placebo von  $-1,4$  bis  $-2,1$  (siehe Tabelle 13).

**Tabelle 13: Episodische Migräne, Reduktion der Migränetage pro Monat im Vergleich zu Placebo (484). Mittelwerte und 95 %-Konfidenzintervalle**

Erenumab	Galcanezumab	Fremanezumab	Eptinezumab
$-1,43$ ( $-2,40$ , $-0,84$ )	$-2,10$ ( $-2,76$ , $-1,45$ )	$-2,19$ ( $-2,76$ , $-1,45$ )	$-1,43$ ( $-2,59$ , $-0,36$ )

Eine weitere Metaanalyse untersuchte die 50 %-Responderraten für die CGRPmAb, Topiramaten und OnabotulinumtoxinA bei der episodischen und chronischen Migräne (301). Es wurden 32 Studien ausgewertet. Die Studien, in denen monoklonale Antikörper untersucht wurden, umfassten 13.302 Patienten und ergaben gepoolte Odds Ratios für die 50 %ige Ansprechrate für die Reduktion der Migränetage von 2,30 (95 % KI: 2,11–2,50). Einzelheiten siehe Tabelle 14. Topiramaten hatte eine Gesamteffektschätzung von 2,70 (95 % KI: 1,97–3,69) bei 1989 eingeschlossenen Patienten. OnabotulinumtoxinA erreichte 1,28 (95% KI: 0,98-1,67) bei 2472 eingeschlossenen Patienten. Dabei muss aber berücksichtigt werden, dass für OnabotulinumtoxinA auch Studien bei episodischer Migräne in die Analyse eingingen, obwohl bei der episodischen Migräne OnabotulinumtoxinA nicht wirksam ist.

**Tabelle 14: Odds Ratio für die 50 %-Responderraten bei episodischer und chronischer Migräne (301)**

Erenumab	Galcanezumab	Fremanezumab	Eptinezumab
2,25 (1,69–3,00)	2,41 (2,11–2,75)	2,58 (2,26–2,95)	2,02 (1,71–2,38)

Ähnliche Ergebnisse fanden sich in vier weiteren Metaanalysen (485–488).

Zusammengefasst zeigen die Metaanalysen keine Unterschiede in der Wirksamkeit der monoklonalen Antikörper. Die durchschnittliche Reduktion der Migränetage pro Monat liegt im Vergleich zu Placebo zwischen 2,7 und 2,4. Die 50 %-Responderraten unterscheiden sich ebenfalls nicht.

## 5 Prophylaxe – Rimegepant

### Empfehlungen

- Der CGRP-Rezeptorblocker Rimegepant ist in der Prophylaxe der episodischen Migräne wirksam und in Deutschland zugelassen, aber noch nicht erhältlich (Stand 12/2022).
- Rimegepant eignet sich für Patienten, bei denen die „klassischen“ Migräneprophylaktika nicht wirksam sind, nicht vertragen wurden oder wenn Kontraindikationen bestehen.
- Rimegepant hat eine gute Verträglichkeit.

Neben der prophylaktischen Therapie mit monoklonalen Antikörpern gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor adressieren Gepante als CGRP-Rezeptorblocker ebenfalls den CGRP-Pathway. Zunächst wurden sie zur Behandlung akuter Migräneattacken entwickelt. Rimegepant wurde auch in der Migräneprophylaxe untersucht und in den USA und Europa zur Prophylaxe zugelassen.

In der EU hat die EMA am 27. April 2022 die Marktzulassung für Rimegepant für die akute Behandlung der Migräne mit oder ohne Aura und für die Prophylaxe der episodischen Migräne bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migräneanfällen pro Monat erteilt. Damit ist Rimegepant das erste Medikament, das sowohl für die akute als auch für die prophylaktische Behandlung von Migräne zugelassen ist. Die Einnahme erfolgt jeden 2. Tag. Die Einnahme ist in den USA auf maximal 18 Dosen pro Monat und 1 Dosis pro Tag beschränkt. Zur Prophylaxe wird Rimegepant jeden 2. Tag eingenommen. Wann genau das Medikament auf den Markt kommen wird, ist noch unklar.

### 5.1 Rimegepant

Die Wirksamkeit von Rimegepant wurde in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie in den USA untersucht (489). Die Studie erstreckte sich über 12 Wochen. Es wurden 747 Patienten mit episodischer Migräne (durchschnittlich 10,1 monatliche Migränetage) randomisiert. Nach einer 4-wöchigen Baseline-Phase erhielten 373 Patienten jeden zweiten Tag 75 mg Rimegepant und 374 Patienten Placebo. Nach 9–12 Wochen reduzierte sich die Zahl monatlicher Migränetage mit Rimegepant um –4,3 Tage (95 % KI –4,8 bis –3,9) und mit Placebo um –3,5 Tage (95 % KI –4,0, bis –3,0;  $p < 0,01$ ). Eine  $\geq 50$  %ige Response (= sekundärer Endpunkt) wurde von 49 % (95 % KI 44 - 54) der Patienten unter Rimegepant und 41 % (95 % KI 36 bis 47) unter

Placebo erreicht ( $p = 0,044$ ). Die Verträglichkeit von Rimegepant war ähnlich der aus den Zulassungsstudien zur Akutbehandlung. Unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen (UAE) traten unter Rimegepant und unter Placebo gleich häufig auf (zu je 36 %) auf. Nasopharyngitis und Übelkeit waren unter Rimegepant (4 % und 3 %) häufiger als unter Placebo (2 % und 1 %). Unter Rimegepant brachen 2 % ( $n = 7$ ) und unter Placebo 1 % ( $n = 4$ ) der Patienten die Studie ab. Schwerwiegende UAE traten nicht auf. Zusammenfassend zeigte die Studie, dass Rimegepant 75 mg jeden 2. Tag eine geringe Wirkung bei der Prophylaxe der Migräne hatte. Mit einer durchschnittlichen Abnahme der monatlichen Migränetage von einem Tag war Rimegepant jedoch in indirekten Vergleichen etwas weniger wirksam als beispielsweise die monoklonalen Antikörper gegen CGRP oder die traditionellen Migräneprophylaktika, zeigte aber eine bemerkenswert niedrige Rate an UAE. Diese lag im indirekten Vergleich sogar niedriger als die Rate der UAE bei der Behandlung mit monoklonalen Antikörpern.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in einer Post-hoc-Analyse einer Langzeitsicherheitsstudie an 1800 Patienten mit episodischer Migräne untersucht (490). Anhand der monatlichen Migränetage (MMT) in der Baseline wurden 3 Patientengruppen gebildet, welche dann 2 Behandlungsarmen zugeteilt wurden. 1033 Patienten mit 2–8 MMT und 481 Patienten mit 9–14 MMT nahmen 75 mg Rimegepant nach Bedarf ein („PRN“-Behandlungsarm), 286 Patienten mit 4–14 MMT nahmen 75 mg Rimegepant alle zwei Tage sowie nach Bedarf ein („QOD+PNR“-Behandlungsarm). Die Beobachtungsphase erstreckte sich in den PRN-Gruppen über 52 Wochen und in der QOD+PNR-Gruppe über 12 Wochen. Nach der Behandlung mit Rimegepant betrug die Abnahme der MMT gegenüber der Baseline  $-0,47$  (2–8 MMT),  $-2,94$  (9–14 MMT) und  $-3,31$  (4–14 MMT). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (mapping EQ-5D-3L utility score) verbesserte sich um  $+0,09$  (2–8 MMT),  $+0,10$  (9–14 MMT) und  $+0,12$  (4–14 MMT). Die Einnahme von 75 mg Rimegepant reduzierte somit nicht nur die monatlichen Migränetage, sondern verbesserte auch die gesundheitsbasierte Lebensqualität von Patienten mit Migräne. Dabei wurde der größte Effekt bei den Patienten beobachtet, welche 75 mg Rimegepant alle zwei Tage sowie bei Bedarf einnahmen (QOD+PNR-Behandlungsarm).

### 5.1.1 Kombination von Rimegepant und monoklonalen CGRP-Antikörpern

In einem Fallbericht über zwei Frauen, die nach eigenen Angaben seit mindestens zwei Jahrzehnten suboptimal auf mehrere Migränemedikamente ansprachen, wurde die zusätzliche Gabe von Erenumab zur vorherigen Rimegepant-Behandlung beschrieben (491). Beide Patientinnen waren Teil einer multizentrischen offenen Langzeitstudie zur Sicherheit von Rimegepant 75 mg bei der Migräne-Akutbehandlung (NCT03266588). Bei beiden Patientinnen konnte unter der Kombinationsbehandlung die zusätzliche Attacken-Bedarfsmedikation (u. a. NSAR) deutlich reduziert resp. sistiert werden. Bei der Anwendung von Rimegepant allein oder zusammen mit Erenumab berichteten beide Patientinnen über keine damit verbundenen UAE. Diese 2 Fallberichte deuten darauf hin, dass Rimegepant 75 mg für die Akuttherapie bei gleichzeitiger präventiver Verabreichung von Erenumab wirksam und verträglich sein könnte.

In einer anderen Studie wurden die Sicherheit und die Verträglichkeit der Kombinationsbehandlung von Rimegepant 75 mg und einem CGRP-mAb untersucht (492). Auch diese Studie war Teil der multizentrischen, offenen Langzeitsicherheitsstudie von Rimegepant 75 mg zur Migräne-

Akutbehandlung (NCT03266588). Eingeschlossen wurden 13 Patienten, welche mit einem CGRP-mAb (Erenumab [n = 7], Fremanezumab [n = 4], Galcanezumab [n = 2]) behandelt wurden und zwischen 2 und 8 monatliche Migränetage hatten. Während 12 Wochen erhielten die Patienten Rimegepant 75 mg zur Akutbehandlung bei Bedarf bis einmal täglich. Insgesamt wurden 224 Dosen Rimegepant 75 mg eingenommen. In 5 Patienten traten UAE auf, 2/5 hatten eine Nasopharyngitis. Es gab keine schwerwiegenden UAE, die zum Abbruch der Behandlung führten.

Inwiefern sich die Ergebnisse dieser 2 Fallserien generalisieren lassen, ist zurzeit unklar. Weitere Studien hinsichtlich der Sicherheit einer Kombinationstherapie sind notwendig. Eine Empfehlung für eine Kombinationstherapie kann momentan nicht gegeben werden.

## 5.2 Sicherheitsaspekte von Rimegepant

### 5.2.1 Leberfunktion

Rimegepant gehört zur 2. Generation der Gepante. Seine chemische Struktur unterscheidet es von den Gepanten der 1. Generation, die mit Hepatotoxizität in Verbindung gebracht wurde (493). Die bisherigen klinischen Studien zur hepatischen Sicherheit zeigten nur bei wenigen Patienten eine Erhöhung der Konzentrationen von Alanin-Aminotransferase oder Aspartat-Aminotransferase um mehr als das Dreifache der oberen Grenze des Normalwerts (494–497). In keiner der Studien wurden die Hy's-Kriterien erfüllt (Befundkonstellation für gravierende, substanzbedingte Leberschädigungen) (498).

Rimegepant ist sicher. Bisher wurden keine schwerwiegenden unerwünschten hepatotoxischen Ereignisse berichtet. Rimegepant ist zur Behandlung von Migränepatienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) durch die FDA nicht zugelassen (499, 500).

### 5.2.2 Kardiovaskuläre Funktionen

Rimegepant ist nicht vasokonstriktiv wirksam, sondern verhindert eine Vasodilatation durch CGRP. Studien haben bisher keine ischämischen Ereignisse gemeldet (494, 495, 497, 501). Allerdings wurden Patienten mit vielen kardiovaskulären Risikofaktoren oder Patienten mit manifesten kardiovaskulären Erkrankungen aus den Studien ausgeschlossen. Zudem wurde in einer tierexperimentellen Studie an Mäusen kürzlich gezeigt, dass die CGRP-Rezeptorantagonisten Olcegepant und Rimegepant das Schlaganfallrisiko erhöhen, das Infarktvolume n signifikant vergrößern und das funktionelle Outcome signifikant verschlechtern (502). Diese Effekte wurden über eine Störung der pialen Kollateralen vermittelt. Die Frage nach der kardio- bzw. zerebrovaskulären Sicherheit ist damit noch nicht abschließend geklärt. Auch wenn die FDA- und EMA-Zulassungen diesbezüglich keine Einschränkungen aufführen, sollten Gepante wie Rimegepant bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko oder kardiovaskulären Erkrankungen nicht zur Migräneprophylaxe eingesetzt werden.

## 6 Besondere Situationen der Migräneprophylaxe

### 6.1 Prophylaxe der Migräne und komorbider Störungen

#### Empfehlungen

- Liegt bei Migräne eine komorbide Depression vor, sollte als Mittel der 1. Wahl Amitriptylin (75–150 mg) eingesetzt werden, alternativ Venlafaxin (150–225 mg).
- Bei komorbider Angsterkrankung werden ebenfalls Amitriptylin oder Venlafaxin eingesetzt.
- Epilepsie kommt etwas häufiger bei Patienten mit als ohne Migräne vor: Mittel der Wahl zur Prophylaxe ist dann Topiramaten. Alternativ können auch Lamotrigin oder Levetiracetam bei gleichzeitig vorliegender Migräne und Epilepsie eingesetzt werden.
- Bei begleitenden vaskulären Erkrankungen (Schlaganfall, koronare Herzerkrankung) sollte in der Wahl der Migräneprophylaxe das Risikoprofil des Patienten beachtet werden (z. B. Candesartan bei arterieller Hypertonie).
- Bei hemiplegischer Migräne können Lamotrigin oder Acetazolamid eingesetzt werden.
- Bei Kindern sollten in erster Linie nicht medikamentöse Maßnahmen zur Migräneprophylaxe eingesetzt werden. Medikamentöse Migräneprophylaxe bleibt Reserve aufgrund moderater bis niedriger Evidenz, einzig zugelassen ist Propranolol.
- Mögliche medikamentöse Prophylaxen in der Schwangerschaft sind Metoprolol, Propranolol und Amitriptylin.
- Zur Prophylaxe der menstruellen Migräne kann eine Kurzzeitanwendung von Triptanen oder NSAR erfolgen.

#### 6.1.1 Psychiatrische Komorbidität

Populationsbasierte Studien haben für Migränepatienten ein erhöhtes Risiko für eine Depression gezeigt (OR 2,0–5,8) (503–507) wobei diese Assoziation für Migräne mit Aura am stärksten war (505) und vor allem bei Frauen besteht (508). Die bidirektionalen Assoziationsanalysen weisen auf eine familiäre Koaggregation von Migräne und Depression hin (509). Eine komorbide Depression ist ein Risikofaktor für die Chronifizierung der Migräne (510, 511) und die Entwicklung eines Kopfschmerzes durch Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln (512). Für Patienten mit chronischer Migräne ist MOH mit einem erhöhten Risiko für Selbstmordgedanken und Suizidversuche assoziiert. Hinsichtlich eines kausalen Zusammenhangs und der Pathophysiologie besteht Forschungsbedarf (513). Patienten mit einer Migräne und einer Depression stellen möglicherweise auch eine

pathophysiologisch zu unterscheidende Subgruppe dar. Aktuelle Daten von 1410 Patienten mit Depression zeigten, dass die Komorbidität von schwerer Depression und Migräne zu einer signifikant höheren funktionellen Behinderung führte und zu einem schlechteren Ansprechen auf die antidepressive Pharmakotherapie. Die antidepressive Erstlinientherapie zeigte in dieser Kohorte einen Trend zu Agomelatin.

Migränepatienten haben ein fast vierfach erhöhtes Risiko für eine generalisierte Angststörung (514, 515) sowie ein deutlich erhöhtes Risiko für eine bipolare Störung (515). Dabei zeigen Frauen mit Migräne signifikant höhere Angst- und Depressionsscores als Männer (516). Patientinnen mit menstrueller Migräne erleben deutlich größere Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, welche mit höherer Depressivität sowie Suizidgedanken korreliert (513). Weiterhin stellt Migräne einen Risikofaktor für Angstzustände in der Schwangerschaft und peripartale Depressionen dar (517).

Daten in 468 Patienten mit Migräne zeigen eine positive lineare Korrelation zwischen der Anzahl der Kopfschmerztage pro Monat und dem Risiko von Angstzuständen ( $r = 0,273$ ;  $p < 0,001$ ) und Depression ( $r = 0,337$ ;  $p < 0,001$ ) (518). Das Risiko von Angstzuständen ist höher bei Patienten mit  $\geq 3$  Kopfschmerztagen pro Monat, Patienten mit  $\geq 19$  Kopfschmerztagen pro Monat haben ein höheres Risiko für Depressionen. Demnach sollten Patienten mit  $\geq 3$  Kopfschmerztagen pro Monat auf Vorliegen einer Angststörung untersucht werden.

Eine longitudinale Studie zu bipolarer Störung Typ I in 538 Patienten zeigte bei komorbider Migräne a) höhere Depressivität und b) Zunahme manischer Symptome unter Einnahme von Lithium (519). Die Autoren schlussfolgern, dass Lithium bei Bipolarer Störung Typ I und begleitender Migräne kontraindiziert ist.

Posttraumatische Belastungsstörungen (PTSD) finden sich bei Patienten mit einer chronischen Migräne etwa 5-fach häufiger als bei Kontrollen, aber auch 3-fach häufiger als bei chronischem Spannungskopfschmerz (520).

Eine Untersuchung zu Effekten der SARS-CoV-19-Pandemie auf Patienten mit Migräne zeigte, dass Depressivität, Ängstlichkeit sowie Schlafstörungen zunahmen und mit dem Übergang von episodische in chronische Migräne korrelierten (521).

Für die Migräneprophylaxe bei Patienten mit einer Depression eignet sich besonders Amitriptylin, wobei die Dosis dann im antidepressiv wirksamen Bereich liegen muss (75–150 mg/d). Für die Anwendung von Flunarizin besteht bei Vorliegen einer Depression eine Kontraindikation, für Topiramate eine relative Kontraindikation.

Bei Patienten mit einer Angststörung können SSNRIs eingesetzt werden. Für Venlafaxin gibt es auch Hinweise für eine migräneprophylaktische Wirkung (329, 330). Eine aktuelle Studie an 80 Patienten mit episodischer Migräne konnte im direkten Vergleich von Amitriptylin 25mg/Tag und Venlafaxin 37,5mg/Tag bei Patienten mit Migräne ohne Vorliegen einer Depression nach 8 Wochen Therapie eine vergleichbare Wirkung mit signifikanter Reduktion der monatlichen Migränetage und Alltagseinschränkung in beiden Gruppen nachweisen mit höherer Nebenwirkungsrate im Amitriptylin-Arm (331). Eine Analyse von 285 RCTs mit insgesamt 53.533 untersuchten Patienten

weist Depression nicht als mögliche Nebenwirkung von Betablockern nach, demzufolge ist Depression auch keine Kontraindikation für eine Betablockertherapie (522). Jedoch zeigte die Analyse eine Zunahme von Schlafstörungen unter Betablockertherapie, weshalb diese als relative Kontraindikation gelten (522). Betablocker können jedoch Angstsymptome reduzieren und bei Patienten mit Panikattacken die vegetativen Begleiterscheinungen der Attacken dämpfen. Es gibt Hinweise, dass die Prophylaxe mit Propranolol 160 mg/Tag bei Patienten mit chronischer Migräne gleichwertige Effekte erbringt wie eine Therapie mit Topiramat 100 mg/Tag bei vergleichbarer Tolerabilität (523).

Die prophylaktische OnabotulinumtoxinA-Behandlung von Patienten mit chronischer Migräne zeigte eine Reduktion der Symptome von Angst und Depression (524).

In Therapiestudien mit Fremanezumab zeigten Subgruppenanalysen bei Patienten mit komorbider Depression und Angststörung eine signifikante Abnahme der Zahl der Patienten, die Antidepressiva (Ausgangswert, 68,6 %; Nachuntersuchung, 56,4 %;  $p = 0,0025$ ) bzw. Anxiolytika (Ausgangswert, 55,0 %; Nachuntersuchung, 47,2 %;  $p = 0,037$ ) erhielten (525). Patienten mit Migräne und begleitender Depression zeigten in Studien mit Fremanezumab oder Galcanezumab eine Reduktion der migränebedingten Alltagseinschränkung sowie der Depressivität und Angstsymptome (526–528).

Epidemiologische Studien weisen eine Prävalenz von bis zu 48 % Schlafstörungen in Patienten mit Migräne nach (529). Der bidirektionale Zusammenhang von Schlaf und Migräne spielt auch im klinischen Verlauf der Patienten eine große Rolle (530).

### 6.1.2 Epilepsie

Migräne ist schwach, aber signifikant mit dem Auftreten einer Epilepsie assoziiert (531–534). Daneben gibt es Erkrankungen, die sowohl mit einer Migräne als auch mit epileptischen Anfällen einhergehen, z. B. mitochondriale Erkrankungen (535). Die Prävalenz einer Epilepsie ist bei Patienten, die eine Migräne haben, ca. 2–3-fach erhöht (536, 537). Kinder, aber auch Erwachsene mit einer Epilepsie haben ebenso ein signifikant erhöhtes Risiko, an einer Migräne zu erkranken (536, 538). Bei einer Sonderform einer kindlichen Epilepsie, der idiopathischen okzipitalen Epilepsie, kommt es typischerweise zu einer Komorbidität, und die Anfälle gehen mit einer kortikalen Sehstörung einher, die schwierig von einer Aura zu differenzieren ist. Zur Abgrenzung von Migräne-Aura und epileptischer Sehstörung können die Dauer (Migräne-Aura länger als 5 Minuten), Begrenzung auf ein Halbfeld und immer dieselbe Seite (epileptische Störung) sowie die zentrifugale Ausbreitung (Migräne) dienen (539). Bei Patienten mit beiden Erkrankungen werden Topiramat oder Valproinsäure bzw. bei Patienten mit isolierten Auren Lamotrigin zur Migräneprophylaxe empfohlen. Iktale oder postiktale migräneartige Kopfschmerzen reagieren auf migränespezifische Medikamente (540). Zusätzlich kann Levetiracetam als Alternative zu Topiramat bei komorbider Epilepsie eingesetzt werden, was in einer Arbeit zu einer Reduktion der Kopfschmerzfrequenz um 50 % geführt hat (362). Ferner könnte Perampanel bei Migräne eingesetzt werden, welches *in vitro* CGRP hemmen konnte (541, 542).



### 6.1.3 Vaskuläre Erkrankungen

Es besteht keine Indikation zur Gabe von Acetylsalicylsäure bei Frauen, die unter einer Migräne mit Aura leiden und noch kein zerebrovaskuläres Ereignis erlitten haben. Frauen mit häufigen Migräneattacken mit Aura und vaskulären Risikofaktoren haben ein leicht erhöhtes absolutes Risiko für ischämische Insulte, zerebrale Blutungen und Myokardinfarkte. Grundsätzlich müssen die Risikofaktoren (Hypertonie, Rauchen, Hyperlipidämie) behandelt werden. Eine Vielzahl von epidemiologischen und Fall-Kontroll-Studien zeigt einen Zusammenhang zwischen einer Migräne mit Aura bei Frauen und vaskulären Ereignissen (543–547). Daher sollten in dieser Konstellation vaskuläre Risikofaktoren behandelt werden. Östrogenhaltige Kontrazeptiva (548) sind allerdings nicht grundsätzlich kontraindiziert, vorausgesetzt, dass die anderen Risikofaktoren kontrolliert sind. Bei Frauen, die unter einer Migräne mit Aura leiden und die häufige Attacken haben, sollten Gestagene zur Antikonzeption verwendet werden. Der Verschluss eines offenen Foramen ovale bei Migräne führt nicht zur Attackenfreiheit, kann aber möglicherweise das Infarktisiko senken. Patienten mit metabolischem Syndrom und Migräne sollten zur Prophylaxe nicht mit Valproinsäure oder Amitriptylin behandelt werden, da diese Substanzen zu einer erheblichen Gewichtszunahme führen können. Hier wird Topiramamat empfohlen. Bei Migränepatienten mit Hypertonie werden Betablocker oder Sartane empfohlen. Hierzu kann z. B. Propranolol 160 mg/Tag zur Anwendung kommen, welches sich bei chronischer Migräne gleichwertig zu Topiramamat 100 mg/Tag bei vergleichbarer Tolerabilität zeigte (523). Möglicherweise ist die Kombination aus Simvastatin und Vitamin D in der Prophylaxe wirksam (549) und ist daher bei komorbider Hyperlipidämie zu diskutieren. Allgemein ist die Empfehlung zu einem regelmäßigen aeroben Ausdauersport besonders sinnvoll. Zu den CGRP-Liganden/Rezeptor-Antikörpern und Gepanten gibt es noch keine humanen Studiendaten bezüglich des Schlaganfallrisikos. Bisher wurden nur Einzelfallberichte veröffentlicht, die keine Aussagen zulassen (550). Tierexperimentell konnte in einem Mausschlaganfallmodell ein negativer Einfluss von Olcegepant (welches nicht im Menschen zugelassen ist) und Rimegepant auf die Infarktgröße gezeigt werden (551).

## 6.2 Prophylaxe der Migräne-Aura

### Empfehlung

- Zur Prophylaxe der Migräne-Auren können Lamotrigin, Flunarizin oder Topiramamat eingesetzt werden.

Lamotrigin ist in der Reduktion der Häufigkeit von Migräneattacken nicht wirksam (315), reduziert aber möglicherweise die Häufigkeit von Migräneattacken mit Aura (312). Lamotrigin hat allerdings keine Zulassung für die Therapie der Migräne-Auren. Flunarizin bewirkt sowohl eine Reduktion der Häufigkeit von Auren und Migräneattacken (552). In Einzelfällen ist auch Topiramamat wirksam (553). Für die sporadische bzw. familiäre hemiplegische Migräne wurde ein Effekt von Acetazolamid und Lamotrigin, auch in Kombination mit Valproinsäure, sowie von OnabotulinumtoxinA beschrieben

(554–556). Ferner wurde in einer Einzelfallstudie ein positiver Effekt unter nicht invasiver peripherer Stimulation des N. vagus (nVNS) bei visueller und sensorischer Aura beschrieben (557).

### 6.3 Migräneprophylaxe bei Kindern und Jugendlichen

Krankenkassendaten von 56.597 deutschen Jugendlichen im Alter von 15 Jahren zeigten für Jugendliche mit Diagnose einer Migräne im Vergleich zu Jugendlichen ohne Migränediagnose ein 2,1-fach höheres Risiko, in den nächsten 10 Jahren eine zusätzliche affektive Störung zu entwickeln, ein 1,8-fach höheres Risiko für neurotische, stressbedingte und somatoforme Störungen und ein 1,6-fach höheres Risiko für Rückenschmerzen (558). Das unterstreicht die Bedeutung einer adäquaten Therapie von Kindern und Jugendlichen mit Migräne. Nicht medikamentöse Therapieansätze wie Edukation, Stressmanagement, Entspannungstechniken und körperliche Aktivierung sollten in der Migräneprophylaxe bei Kindern und Jugendlichen bevorzugt werden. Besonders effektiv sind Gruppentherapieprogramme. Eine aktuelle offene Studie aus Deutschland an 75 Kindern und Jugendlichen mit primären Kopfschmerzen zeigte sowohl eine signifikante Reduktion der Kopfschmerzfrequenz als auch eine Verbesserung der Alltagsfunktion nach einem interdisziplinären multimodalen Therapieprogramm (559). In einer randomisierten kontrollierten Studie konnte gezeigt werden, dass kognitive Verhaltenstherapie zusätzlich zu einer medikamentösen Therapie mit Amitriptylin bei chronischer Migräne von Kindern im Alter von 10 bis 17 Jahren besser hilft als die medikamentöse Prophylaxe allein (560). In einer retrospektiven Analyse konnte gezeigt werden, dass Biofeedback bei Kindern im Alter von 8 bis 18 Jahren die Kopfschmerzfrequenz signifikant reduziert (561).

Eine Metaanalyse von 23 Studien (2217 Patienten) zur pharmakologischen Migräneprophylaxe für Kinder und Jugendliche ergab für keine der untersuchten Substanzen (Topiramat, Valproat, Amitriptylin, Flunarizin, Propranolol, Nimodipin, Coenzym Q10, Riboflavin, L-Hydroxytryptophan) einen signifikanten Langzeiteffekt in der Migräneprophylaxe (>6 Monate) im Vergleich zu Placebo. Kurzfristig (<5 Monate) waren Propranolol und Topiramat signifikant wirksamer als Placebo, allerdings war die Qualität dieser Studien eingeschränkt (562).

Eine gepoolte Analyse prospektiver randomisierter Therapiestudien mit Flunarizin bei Kindern mit Migräne ergab, dass Flunarizin die Häufigkeit von Kopfschmerzen im Vergleich zu Placebo um 0,4 Attacken pro 4 Wochen reduziert (5 Studien, 249 Teilnehmer: Differenz –0,44; 95 % KI –0,61 bis –0,26) (296). Die Analyse ergab auch, dass die Wirksamkeit der Flunarizin-Prophylaxe mit der von Propranolol vergleichbar ist (7 Studien, 1151 Teilnehmer, Differenz –0,08; 95 % KI –0,34 bis 0,18).

Topiramat war in zwei Studien in einer Dosis von 15–100 mg/d wirksam und wurde für Jugendliche mit Migräne von der FDA zugelassen (563, 564). In einer großen randomisierten Studie bei Kindern und Jugendlichen waren Topiramat und Amitriptylin nicht wirksamer als Placebo (565). In dieser Studie bestand allerdings ein extrem hoher Placeboeffekt, sodass die Wirksamkeit der beiden Substanzen nicht abschließend beurteilt werden kann.

Eine Metaanalyse schloss vier kontrollierte Studien mit Topiramat (465 Kinder und Jugendliche) ein. Von diesen Patienten wurden 329 der Topiramat-Gruppe und 136 der Placebogruppe zugeordnet (566). Die Metaanalyse ergab, dass Topiramat im Vergleich zu Placebo die Zahl der Patienten, die

eine relative Reduktion der Kopfschmerzhäufigkeit um  $\geq 50\%$  erfuhren, nicht verringerte ( $n = 465$ ,  $RR = 1,26$ ,  $95\% \text{ KI} = 0,94\text{--}1,67$ ), die Anzahl der Kopfschmerztag nicht reduzierte ( $n = 465$ , Differenz =  $-0,77$ ,  $95\% \text{ KI} = -2,31\text{--}0,76$ ), wohl aber die PedMIDAS-Scores ( $n = 205$ , mittlere Differenz =  $-9,02$ ,  $95\% \text{ KI} = [-17,34, -0,70]$ ,  $Z = 2,13$ ,  $p = 0,03$ ). Dabei traten unter Topiramamat signifikant mehr Nebenwirkungen auf als in der Placebogruppe.

Für Propranolol gibt es gewisse Hinweise auf eine Wirksamkeit (567). Valproinsäure ist bei Kindern und Jugendlichen nicht wirksam (568). Allerdings konnte eine randomisierte kontrollierte Studie mit 158 Kindern und Jugendlichen mit Migräne aus dem Iran zeigen, dass Cinnarizin und Valproat einer Placebobehandlung überlegen waren. Kinder in dieser Studie waren im Mittel 10 Jahre alt, mehrheitlich Jungen (90/158; 57 %) und zeigten im Mittel 11 Migränetag im Monat (569). Nach 12 Wochen Therapie reduzierte Cinnarizin die Kopfschmerzfrequenz um 4,6;  $95\% \text{ KI} -5,2$  bis  $-4,0$ , Valproat um 4,0;  $95\% \text{ KI} -4,8$  bis  $-3,3$ , Placebo um 2,6;  $95\% \text{ KI} -3,4$  bis  $-1,8$ . Interessanterweise war der Placeboeffekt in dieser Studie geringer ausgeprägt als in anderen Migränetherapiestudien für Kinder. Nebenwirkungen traten sowohl in der Cinnarizin- als auch in der Valproat-Gruppe signifikant häufiger auf als in der Placebogruppe.

Eine randomisierte kontrollierte Studie mit Levetiracetam (61 Kinder mit Migräne; 31 Levetiracetam, 30 Placebo) konnte eine signifikante Reduktion der Migränefrequenz und -intensität zeigen bei häufigeren Nebenwirkungen unter Levetiracetam (570). 68 % der Levetiracetam-Gruppe und 30 % der Placebogruppe zeigten mindestens 50 % Reduktion der Migränetag ( $p = 0,007$ ).

Fallserien sowie eine kontrollierte Studie zeigen eine Wirksamkeit von Botulinumtoxin A bei chronischer Migräne bei Jugendlichen (571–573) (574). Angesichts des nachgewiesenen Nutzens bei der Behandlung pädiatrischer Migräne sollte in Einzelfällen ein Off-label-Einsatz erwogen werden. Jedoch sind weitere Untersuchungen erforderlich, um das Injektionsschema, die Dosierung und die Patientenpopulation besser zu definieren (574).

Allgemein gibt es für die Wirksamkeit prophylaktischer pharmakologischer Behandlungen bei pädiatrischer Migräne nur wenige Belege. Zukünftige Forschungsarbeiten sind erforderlich, um Faktoren zu identifizieren, die mit dem individuellen Ansprechen auf eine pharmakologische Prophylaxe verbunden sind. Individuell kann bei hohem Leidensdruck und nach Ausschöpfung der nicht medikamentösen Therapieoptionen auch bei Kindern und Jugendlichen eine medikamentöse Therapie in Erwägung gezogen werden. Aktuell ist in Deutschland nur Propranolol (0,25–0,5 mg/kg Körpergewicht 3- bis 4-mal täglich) zur Migräneprophylaxe im Kindesalter zugelassen.

## 6.4 Migräneprophylaxe in der Schwangerschaft

Patientinnen sollten über den typischen Verlauf einer Migräneerkrankung während der Schwangerschaft aufgeklärt werden, um etwaigen Erwartungsängsten vorzubeugen: Etwa 50–80 % der Patientinnen berichten über einen Rückgang der Migräneattacken in der Schwangerschaft (575). Besonders deutlich ist die Besserung im 2. und 3. Trimenon. Bei ca. 8 % kommt es jedoch zu einer Zunahme der Kopfschmerzen in der Schwangerschaft. Vor allem die Migräne mit Aura kann sich während der Schwangerschaft erstmals manifestieren. Grundsätzlich ist bei einer deutlichen Zunahme oder Neuauftreten einer Migräne in der Schwangerschaft eine klinisch-neurologische

Beurteilung sinnvoll mit der Frage, ob eine bildgebende Diagnostik nötig ist. Stillen hat vermutlich keinen Effekt auf die postpartale Kopfschmerzhäufigkeit (576).

Nicht medikamentöse Methoden zur Migräneprophylaxe sind in der Schwangerschaft unbedenklich. Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, sollten daher frühzeitig über die einzelnen Verfahren (Entspannungstechniken, Biofeedback, Akupunktur) aufgeklärt werden und diese ggf. bereits vor Beginn der Schwangerschaft praktizieren.

Kontrollierte Studien zur medikamentösen Prophylaxe liegen nicht vor. Es ist zu empfehlen, die aktuellen Erfahrungen zur Anwendung einer Substanz während Schwangerschaft und Stillzeit auf den Internetseiten <https://www.embryotox.de> zu recherchieren. Als mögliche Substanzen zur medikamentösen Prophylaxe in der Schwangerschaft gelten Metoprolol (577), Propranolol und Amitriptylin (578). Für diese Substanzen gibt es einen hohen bis sehr hohen Umfang an Erfahrung. Es empfiehlt sich, mit dem betreuenden Gynäkologen zu kooperieren, damit die Schwangerschaft ggf. durch zusätzliche sonographische Kontrollen optimal überwacht wird. Es liegen derzeit keine Hinweise auf Teratogenität bei Anwendung im 1. Trimenon vor. Werden Betarezeptorenblocker bis zur Entbindung eingenommen, kann es beim Kind zu Bradykardien kommen. Daher sollte stets eine möglichst niedrige wirksame Dosierung angestrebt werden. Amitriptylin kann bei Einnahme bis zur Geburt in hoher Dosierung beim Kind zu neurologischen, gastrointestinalen und respiratorischen Anpassungsstörungen, bedingt durch seine anticholinergen Effekte, führen. Daher sollte in den ersten Tagen nach der Geburt eine engmaschige klinische Überwachung erfolgen und die Dosis ein bis zwei Wochen vor dem errechneten Geburtstermin reduziert werden.

Topiramate ist zur Migräneprophylaxe in der Schwangerschaft zu vermeiden bzw. abzusetzen, da bei Anwendung im 1. Trimenon das Risiko für die Entwicklung einer Mund-Kiefer-Gaumenspalte und einer Hypospadie erhöht ist (579). Bei Anwendung im 2.–3. Trimenon muss mit einem zu niedrigen Geburtsgewicht und Anpassungsstörungen gerechnet werden (580). Außerdem ist wahrscheinlich das Risiko für Autismus erhöht (581).

Zu Flunarizin gibt es nur wenig Erfahrung in der Schwangerschaft. Auch wenn bislang keine Hinweise auf Teratogenität vorliegen, sollte die Substanz vorsorglich durch eine Prophylaxe mit höherem Erfahrungsumfang ersetzt werden.

Vor dem Hintergrund einer in der Schwangerschaft empfohlenen Zufuhr von 300 mg Magnesium täglich erscheint die orale Gabe zumindest in diesem Dosisbereich weiterhin vertretbar.

Kleine Fallserien und Einzelfälle sind über den erfolgreichen Einsatz von OnabotulinumtoxinA bei chronischer Migräne und wiederholten Nervenblockaden mit Lidocain berichtet worden (578, 582, 583). Die größte Fallserie umfasst 45 Patientinnen mit chronischer Migräne, die innerhalb von 3 Monaten vor der Konzeption mit OnabotulinumtoxinA behandelt wurden. Die Behandlung wurde in der Schwangerschaft bei 32 Patientinnen fortgeführt. Es kam zu einer Fehlgeburt. Alle weiteren Kinder kamen termingerecht mit normalem Geburtsgewicht und ohne kongenitale Missbildungen zur Welt. Botulinumtoxin ist wahrscheinlich nicht plazentagängig, doch kann auf der Grundlage dieser wenigen Erfahrungen keine Empfehlung für die Therapie in der Schwangerschaft abgeleitet werden (584).

Monoklonale Antikörper gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor, Rimegepant und Lasmiditan dürfen während der Schwangerschaft nicht eingesetzt werden.

## 6.5 Prophylaxe der menstruellen Migräne

### Empfehlungen

- Für eine Kurzzeitprophylaxe kommen Naproxen oder Triptane mit langer Halbwertszeit, beginnend 2 Tage vor der Menstruation, über 5–6 Tage, in Betracht.
- Als vorbeugende Maßnahme kann die kontinuierliche Gabe eines kombinierten oralen Kontrazeptivums (KOK) in Betracht gezogen werden.
- Für die Prophylaxe der menstruellen Migräne kommt auch die Gabe von Desogestrel in Betracht.

Die Optionen einer Kurzzeitprophylaxe umfassen, einen regelmäßigen Zyklus vorausgesetzt, die Gabe von Naproxen oder von einem Triptan mit langer Halbwertszeit, beginnend 2 Tage vor dem erwarteten Einsetzen der Migräne über insgesamt 6 bis 7 Tage. In placebokontrollierten Studien wurden folgende Substanzen und Dosierungen untersucht: Frovatriptan 2,5 mg 1 x, 2 x oder 3 x pro Tag, Zolmitriptan 2,5 mg 2 x oder 3 x pro Tag, Naratriptan 2 x täglich 1 mg oder 2,5 mg und Naproxen 2 x 500 mg pro Tag (585–593). Innerhalb dieser Optionen ist die Datenlage gemäß einer evidenzbasierten Übersichtsarbeit für Frovatriptan 2 x täglich 2,5 mg am besten (594). Alternativ kommen Naratriptan 2 x 1 mg oder Naproxen 2 x 500 mg in Betracht. Das Risiko, durch die Kurzzeitprophylaxe einen Medikamentenübergebrauchs-Kopfschmerz zu entwickeln, ist wahrscheinlich gering, wenn in dem verbleibenden Zeitintervall keine bzw. nur wenige Akutmedikamente genommen werden. Dennoch sollte das Risiko im Auge behalten werden. Hierzu ist es ratsam, die Zahl der Tage, an denen Akutmedikation genommen wird, in einem Kopfschmerzkalender zu dokumentieren.

Die früher propagierte Strategie einer perkutanen Östrogengabe kann nicht empfohlen werden, da dies nur zu einer Verschiebung der Migräneattacken auf die Zeit nach dem Absetzen des Östrogens führt (595). Die perkutane Östrogen-Gel-Substitution kann jedoch bei Versagen anderer, etablierter vorbeugender Maßnahmen überlegt werden. Ein regelmäßiger Zyklus oder ein Monitoring des Zyklus sind gewissermaßen Bedingungen, den Zeitpunkt zur Applikation festzulegen (596). Die perkutane Östrogengabe im pillenfreien Intervall kann mangels Evidenz, bezogen auf die Indikation, als Migräneprophylaxe nicht empfohlen werden (596).

Als vorbeugende Maßnahme kann die kontinuierliche Gabe eines kombinierten oralen Kontrazeptivums (KOK) in Betracht gezogen werden, dies sollte in Abstimmung mit dem behandelnden Frauenarzt erfolgen. Die Rationale hinter dem Vorgehen ist, so die Zahl der Zyklen und der dadurch getriggerten Migräneattacken zu reduzieren. Die kontinuierliche Anwendung von KOK gilt grundsätzlich über einen Zeitraum von bis zu 2 Jahren als sicher (597, 598). Der Effekt auf das Auftreten von Kopfschmerzen und von nicht von menstruationsassoziierten Migräneattacken wurde

allerdings bislang nur in offenen Studien untersucht (599, 600). Da KOKs allerdings das Risiko für einen Schlaganfall signifikant erhöhen und die Migräne, vor allem die mit Aura, selbst einen Risikofaktor für Schlaganfälle darstellt, muss das individuelle vaskuläre Risikoprofil der Patientinnen berücksichtigt werden. Am wenigsten bedenklich ist der kontinuierliche Einsatz von KOKs bei Patientinnen mit einer Migräne ohne Aura und ohne weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren. Bei anderen Konstellationen ist die Indikation streng und nach entsprechender Aufklärung der Patientin im Sinne einer Einzelfallentscheidung zu stellen. Grundsätzlich sollte KOKs mit geringem Östrogenanteil der Vorzug gegeben werden (548, 601). Eine hochaktive Migräne mit Aura bei einer Patientin mit erhöhtem vaskulärem Risikoprofil gilt als Kontraindikation für die Gabe von KOKs.

Eine gepoolte Analyse von 4 Studien zeigte, dass Desogestrel 75 µg/Tag in der Migräneprophylaxe die Anzahl der Migräneattacken und Migränetage signifikant, aber gering reduzierte. Es wurden eine geringere Intensität und Dauer der Attacken, ein geringerer Einsatz von Analgetika und Triptanen sowie eine verbesserte kopfschmerzbezogene Lebensqualität beobachtet (602).

## **7 Praktische Aspekte der medikamentösen Migräneprophylaxe**

### **7.1 Real-World-Studien zu herkömmlichen Migräneprophylaktika und zu den monoklonalen Antikörpern**

Im Vergleich zu den Real-World-Studien zur Effektivität und Sicherheit der CGRP-(R)-mAK sind trotz des viel längeren Zulassungszeitraums wesentlich weniger Real-World-Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit der herkömmlichen oralen Migräneprophylaktika veröffentlicht worden. Mehrere Real-World-Studien existieren zu OnabotulinumtoxinA, das 2011 zur Prophylaxe der chronischen Migräne zugelassen worden ist.

Mithilfe der PubMed-Suche „Real world study AND migraine AND [Wirkstoff]“ finden sich keine Real-World-Studien zur Migräneprophylaxe mit Metoprolol, Propranolol und Flunarizin.

Über alle Substanzklassen hinweg zeigen sich eine geringe 6-Monats-Adhärenz (26–29 %) und Persistenz (25 %) zu den konventionellen oralen Migräneprophylaktika. Die häufigsten Gründe für den Abbruch der Behandlung sind Nebenwirkungen oder mangelnde Effektivität (603–606). Allerdings stützen sich diese Daten größtenteils auf Datenbankanalysen und webbasierte Umfragen, sodass ein Bias nicht ausgeschlossen werden kann.

#### **7.1.1 Valproinsäure**

Eine Studie aus Brasilien verglich die Wirksamkeit von Topiramaten und Valproinsäure bei 120 Patienten mit episodischer Migräne und fand nach 3 Monaten bei 51 % der mit Valproinsäure behandelten Patienten eine Reduktion der monatlichen Kopfschmerzfrequenz > 50 %. Je 24 % der Patienten berichteten über Gewichtszunahme, Haarverlust und gastrointestinale Symptome (607).

### 7.1.2 Topiramate

Die unter Valproinsäure genannte Studie fand bei 58 % der mit Topiramate behandelten Patienten mit episodischer Migräne eine 50 %ige Reduktion der monatlichen Kopfschmerzfrequenz (607). Die häufigsten Nebenwirkungen waren Gewichtsverlust (50 %), Parästhesien (48 %) und kognitive Störungen (20 %). Die gleiche Gruppe konnte in einer früheren Untersuchung bei 134 Patienten ähnliche Ergebnisse zeigen, allerdings hatten hier mit 78,4 % noch mehr Patienten einen Gewichtsverlust von durchschnittlich 3,4 kg (608).

### 7.1.3 OnabotulinumtoxinA

Eine Vielzahl von Studien hat nach der Zulassung von OnabotulinumtoxinA für die Therapie der chronischen Migräne die Behandlung in einer Real-Life-Umgebung untersucht. In der COMPEL-Studie zeigten sich bei 715 Patienten mit chronischer Migräne in den USA, Australien und Südkorea ähnliche Ergebnisse wie bei den PREEMPT-Studien mit einem anhaltenden Therapieeffekt und einer signifikanten Reduktion der monatlichen Kopfschmerz Tage um –10,7 Tage (Baseline 22 Tage) nach 2 Jahren (451). In der europäischen REPOSE-Studie hatten 633 Patienten mit chronischer Migräne nach 2 Jahren OnabotulinumtoxinA-Behandlung eine Reduktion der Kopfschmerzfrequenz von 20,6 auf 7,4 Tage. Allerdings waren die Behandler in dieser Studie nicht an die Dosen und das Administrationsschema von PREEMPT gebunden (609). Diese Real-World-Studien konnten durch weitere hauptsächlich italienische und englische Studien mit ähnlichen Ergebnissen mit einer Studiendauer von bis zu 8 Jahren bestätigt werden (453, 476, 610–614). Ebenso zeigte sich in den Real-World-Studien wie in den PREEMPT-Studien ein gleichwertiger Therapieeffekt auch bei einem begleitenden Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch (453, 612, 615).

Bezüglich der Sicherheit traten in einer zusammenfassenden Auswertung aller Real-Life-Studien mit 6558 Patienten bei 13,6 % der Patienten mit der Behandlung im Zusammenhang stehende unerwünschte Wirkungen auf (meist mild bis moderat). Die häufigsten Nebenwirkungen waren Nackenschmerzen (5,4 %), Ptosis (4,5 %) Verschlechterung der Migräne (2,1 %) und Schmerzen an der Einstichstelle (2,2 %). Bei 0,1 % trat eine Dysphagie auf (616).

Zusammenfassend können somit mehrere Real-Life-Studien die Ergebnisse der randomisierten doppelblinden Studien hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit von OnabotulinumtoxinA bestätigen.

### 7.1.4 Monoklonale Antikörper gegen Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) oder den CGRP-Rezeptor

Die meisten Studien berichten Daten über den Real-World-Einsatz von Erenumab (5 Studien). Es liegen auch Studien zu Fremanezumab (411) und Galcanezumab vor (528). Die Wirksamkeitsdaten hinsichtlich des Endpunkts einer 50 %igen Reduktion der MMT nach 3 Monaten sind vergleichbar mit denen der Phase-III-Studien. Für die episodische Migräne (EM) wurden in Real-World-Bedingungen Ansprechraten von ca. 50–60 % berichtet (423, 617, 618). Die hier untersuchten Patienten litten allerdings unter einer therapierefraktären Migräne mit Versagen von mindestens vier vorherigen Prophylaxeversuchen. Real-World-Daten bzgl. Patienten mit weniger Vortherapien berichten ein

etwas höheres 50 %iges Therapieansprechen von bis zu 77 % (MKT) (411). Bezüglich der chronischen Migräne (CM) zeigen sich ähnliche Effekte der Therapiehistorie, sodass bei therapierefraktären Verläufen mit chronischem täglichem Kopfschmerz (30/30 Tagen pro Monat; CDH) nur Ansprechraten von 13 % in zwei Studien berichtet wurden (617, 618). Bei Patienten ohne nominelles Therapieansprechen bzgl. der MMT zeigte sich jedoch eine Verbesserung von Kopfschmerzintensität und Attackendauer (617). Therapierefraktäre Verläufe der CM ohne CDH respondierten deutlich besser und ca. 40 % der Fälle erreichten eine 50 %ige Reduktion der MMT (619, 620). Werden Fälle einer CM mit weniger Vortherapien und ohne CDH mit CGRP-(R)-mAKs behandelt, sind Ansprechraten von bis zu 58 % in Real-World-Anwendung möglich (411). Zudem konvertierten in dieser Studie 75 % der Patienten mit CM in eine episodische Verlaufsform, und 68 % der Patienten mit einem Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch (MOH) wiesen keinen Übergebrauch mehr auf. Wird die Schwelle des Therapieansprechens auf eine 30 %ige Reduktion der MMT angepasst, so steigt die Wirksamkeit von CGRP-(R)-mAKs bei der CM auf bis zu 70 % (621).

Eine niederländische Studie untersuchte gezielt den Verlauf des Therapieansprechens über einen Zeitraum von 6 Monaten unter der Therapie mit Erenumab (622). Hier lag die 50 %-Ansprechraten bei Patienten mit EM zwischen 29 und 61 % und mit CM zwischen 11 und 28 % bei Betrachtung der einzelnen Therapiemonate. Etwa 80 % der Patienten mit CM und 45 % der Patienten mit EM erreichten eine 50 %ige Reduktion der MMT in wenigstens einem Monat. Für wenigstens 3 der 6 Monate erreichten noch etwa 50 % der Patienten mit EM und 25 % der Patienten mit CM eine Halbierung der MMT.

Hinsichtlich der Sicherheit wurden in den Real-World-Anwendungen keine Nebenwirkungen berichtet, die nicht bereits aus den Zulassungsstudien bekannt gewesen wären. Lediglich hinsichtlich der Häufigkeit ergaben sich teilweise deutliche Diskrepanzen. So berichtete eine niederländische Studie von bis 93 % unerwünschten Ereignissen (AEs), wobei in 65 % der Fälle Obstipation unter Erenumab auftrat (andere Substanzen wurden in der Studie nicht untersucht) (622). Die Autoren führen diese unerwartet hohe Frequenz an Nebenwirkungen auf die gezielten Fragen nach spezifischen AEs im Rahmen der prospektiven Beobachtung zurück. Auch in einer belgischen Studie wurden 48 % AEs mit 20 % Obstipation berichtet, wobei ein Therapieabbruch durch AEs in nur 4 % der Fälle innerhalb von 3 Monaten die Folge war (618). In einer dänischen Studie mit einem Beobachtungszeitraum von 12 Monaten beendeten 14 % der Patienten die Behandlung mit Erenumab wegen eines AEs (621). In einer italienischen prospektiven multizentrischen Analyse wurden nur 6 % behandlungsbedingte AEs unter CGRP-(R)-mAKs dokumentiert.

Zusammenfassend bestätigen Real-World-Daten die Wirksamkeit der CGRP-(R)-mAKs aus den Zulassungsstudien, auch bei therapierefraktären Verläufen. Ebenso bestätigt sich die Wirksamkeit bei Patienten mit MOH. Hinsichtlich eines Therapieansprechens für jeden einzelnen Behandlungsmonat zeigt sich, dass eine Verschlechterung in einzelnen Monaten nicht mit einem generellen Therapieversagen verwechselt werden sollte. Diese Beobachtung erklärt sich durch die etablierte zyklische Schwankung der Attackenfrequenz (623). Das Vorliegen eines CDH erscheint als negativer Prädiktor für ein Therapieansprechen auf CGRP-(R)-mAKs. Das vermehrte Auftreten von AEs könnte durch einen Informationsbias bedingt sein. Die Abbruchrate durch AEs liegt letztlich nicht höher als in den Zulassungsstudien.



## 7.2 Weitere praktische Aspekte der medikamentösen Migräneprophylaxe

### 7.2.1 Kommunikation

Primäres Ziel jeder Prophylaxe ist die Halbierung der Zahl der Kopfschmerz Tage. Sekundäre Ziele sind die Linderung der Attacken, die Verbesserung des Ansprechens auf Akutmedikation und die Reduktion der Tage, die Akutmedikation erfordern. Die Adhärenz und Compliance für eine Prophylaxe können durch Vermittlung realistischer Therapieziele und die Aufklärung über den verzögerten Wirkeintritt verbessert werden. Auch der Hinweis auf die begrenzte Therapiedauer ist erfahrungsgemäß hilfreich. Relevante Nebenwirkungen sollten angesprochen werden. Für viele Patienten ist es wichtig zu wissen, dass Nebenwirkungen nicht obligat auftreten, dass die Schwere von Nebenwirkungen in der Regel mit der Dauer der Anwendung abnimmt und dass keine bleibenden Nebenwirkungen zu befürchten sind. Weiterhin empfiehlt es sich, bei den unspezifischen Substanzen zur Prophylaxe, auf deren andere Indikation(en) und deren Bedeutung für die aktuelle Behandlung hinzuweisen. Hilfreich sind entsprechende Informationsblätter der DMKG, die z. B. über die Webseite <https://www.attacke-kopfschmerzen.de/infomaterial> heruntergeladen werden können.

### 7.2.2 Spezifische vs. nicht spezifische Medikamente zur Prophylaxe

Der genaue Wirkmechanismus unspezifischer Substanzen zur Prophylaxe ist nicht bekannt. Ihre migräneprophylaktische Wirkung ist jedoch durch kontrollierte Studien gesichert. Von Vorteil kann sein, dass sie weitere Wirkeffekte aufweisen, die zur Behandlung von Begleiterkrankungen, wie Depressionen, Schlafstörungen oder arterieller Hypertonie, eingesetzt werden können. Ein weiterer Vorteil ist die lange Erfahrung mit den Substanzen.

Migränespezifische Substanzen (Antikörper) zur Prophylaxe blockieren CGRP-vermittelte Schritte bei der Generierung von Migräneattacken und zeichnen sich in aller Regel durch eine sehr gute Verträglichkeit aus. Sie haben jedoch keine anderen bislang bekannten Mechanismen zur Behandlung von Begleiterkrankungen.

### 7.2.3 Kombination von medikamentöser und nicht medikamentöser Therapie

Viele Patienten wünschen sich eine nicht medikamentöse Therapie, finden jedoch nicht die Zeit, Basismaßnahmen wie Entspannungstechniken und Ausdauersport regelmäßig zu praktizieren. Die Einnahme eines Medikaments ist bequemer, insbesondere wenn eine medikamentöse Prophylaxe gut vertragen wird. Es wurde allerdings gezeigt, dass durch die Kombination von nicht medikamentösen und medikamentösen Verfahren ein besserer Therapieeffekt erreicht wird als allein mit einem Verfahren (624). Nicht medikamentöse Verfahren können zudem positiven Einfluss auf Lifestyle-Faktoren nehmen, die das Auftreten von Attacken begünstigen (zur Übersicht siehe: (625)).

### 7.2.4 Kombination von zwei prophylaktisch wirksamen Substanzen

Bislang gibt es wenig Studien, die die Effekte einer medikamentösen Kombinationsprophylaxe untersuchen. Bei der chronischen Migräne konnte in einer prospektiven, randomisierten Studie bei einer Behandlung mit Topiramaten durch die Zugabe von Propranolol kein stärkerer prophylaktischer Effekt erreicht werden als unter Topiramaten in Monotherapie (626). In einer älteren Studie wurde die Wirkung von Flunarizin und Topiramaten in Monotherapie mit der Kombination von Flunarizin mit Topiramaten prospektiv über ein Jahr verglichen. In allen 3 Armen der Studie kam es zu einer Besserung der Migräne. Der Rückgang der Migränetage war unter der Kombinationstherapie etwas höher, erreichte aber keine statistische Signifikanz. Die Verträglichkeit der Monotherapie und die der Kombination waren vergleichbar.

Für die Kombination von OnabotulinumtoxinA mit einem CGRP-(Rezeptor-)Antikörper bei chronischer Migräne liegen einige retrospektive Auswertungen und Fallserien vor, die bei guter Verträglichkeit von einem günstigen Effekt einer Kombinationstherapie mit einem weiteren Rückgang der Migränekopfschmerztage und Reduktion der Schmerzintensität berichten (627–633). Allerdings fehlen kontrollierte prospektive Studien, sodass bislang noch nicht von einer hinreichenden Evidenz für diese Kombinationstherapie ausgegangen werden kann.

Die Datenlage bei der episodischen Migräne ist noch schlechter. In einer kleinen prospektiven placebokontrollierten Studie wurden Patienten, die innerhalb von 8 Wochen keinen 50 %igen Rückgang der Frequenz der Migräneattacken mit 100 mg Topiramaten bzw. 30 mg Nortriptylin erreicht hatten, entweder mit der Kombination beider Substanzen behandelt oder es wurde zur laufenden Monotherapie Placebo zugegeben (308). Die Kopfschmerzfrequenz ging unter Kombinationstherapie etwas deutlicher zurück (mean 4,6 vs. 3,6 Tage,  $p < 0,05$ ). Allerdings war die Verträglichkeit schlechter. Nebenwirkungen traten unter Kombinationstherapie bei 65,9 % der Patienten auf, unter Topiramaten bei 41,2 % und unter Nortriptylin bei 36,8 %.

Zusammenfassend liefert die vorliegende Studienlage keine hinreichende Evidenz für die Überlegenheit einer medikamentösen Kombinationstherapie gegenüber einer Monotherapie. Allerdings kann eine Komorbidität (Bluthochdruck, Depression, Angsterkrankung) durchaus Anlass für eine Kombinationstherapie auch bei Migränepatienten sein.

### 7.2.5 Unwirksamkeit der Prophylaxe

Wenn prophylaktische Verfahren nicht wirken, liegt entweder eine unzureichende Compliance, ein begleitender Übergebrauch von Akutmedikation, eine Fehldiagnose oder eine echte Therapieresistenz vor. Zur Verbesserung der Compliance kann es erforderlich sein, schlecht vertragene Substanzen langsamer als üblich aufzudosieren, um Nebenwirkungen so gering wie irgend möglich zu halten und dennoch eine prophylaktisch wirksame Dosis zu erreichen. Zudem sollten realistische Therapieziele formuliert werden und über die Risiken der Chronifizierung durch Medikamentenübergebrauch aufgeklärt werden. Zeigt eine medikamentöse Prophylaxe bei fortgeführtem Medikamentenübergebrauch keine Wirkung, sollte eine Einnahmepause für Akutmedikamente erfolgen (Kopfschmerz bei Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln

(Medication Overuse Headache = MOH), S1 Leitlinie. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien))

Zeigen verschiedene Substanzen zur Prophylaxe weiterhin keine Wirkung, sollte die klinische Diagnose kritisch überdacht werden. Bei gesicherter Diagnose einer Migräne sind nicht wirksame Substanzen, die zur Prophylaxe verordnet wurden, abzusetzen. Die Therapie muss sich dann auf nicht medikamentöse Verfahren konzentrieren, wobei im Besonderen Verfahren zur Schmerz- und Krankheitsbewältigung eingesetzt und relevante Komorbiditäten behandelt werden sollten.

## 8 Wahrscheinlich unwirksame Medikamente zur Migräneprophylaxe

Eine Vielzahl von weiteren Substanzen ist auf ihre Wirksamkeit in der Migräneprophylaxe hin untersucht worden. Häufig zeigten einzelne Substanzen in zunächst veröffentlichten Fallserien und offenen Studien eine Wirksamkeit, die in nachfolgenden randomisierten, placebokontrollierten Studien mit einem geeigneten primären Endpunkt (634) jedoch nicht belegt werden konnte. Darüber hinaus gibt es Substanzen mit widersprüchlichen Daten aus placebokontrollierten Studien, für die ebenfalls keine nachgewiesene Wirksamkeit abgeleitet werden kann. Im Rahmen dieser Leitlinie werden nur Präparate aufgeführt, deren Wirksamkeit in randomisierten kontrollierten Studien, ggf. Metaanalysen bei widersprüchlicher Datenlage, nachgewiesen wurde. Nachfolgend werden ausgewählte Medikamente dargestellt, deren prophylaktische Wirksamkeit nicht anhand der genannten Kriterien nachgewiesen werden konnte. Nahrungsergänzungsmittel wie Coenzym Q10, Riboflavin oder Vitamin D3 sind nicht Gegenstand der Betrachtung.

Widersprüchliche Daten stehen zum prophylaktischen Effekt von Melatonin zur Verfügung. Einerseits konnte durch die Einnahme von 3 mg Melatonin eine überlegene Reduktion der monatlichen Kopfschmerzfrequenz um 2,7 Tage vs. 1,1 Tage unter Placebo gezeigt werden (beide Gruppen: 7,3 Kopfschmerztage/Monat in der Baseline) (635). In einer anderen Studie konnte für 2 mg Melatonin jedoch keine Überlegenheit gegenüber Placebo nachgewiesen werden (636). Aufgrund der guten Verträglichkeit und Sicherheit wäre Melatonin sicherlich eine interessante Substanz, die aktuelle Studienlage lässt allerdings keinen eindeutigen Schluss auf eine prophylaktische Wirksamkeit zu.

Aufgrund komorbider affektiver Störungen und Wirksamkeit trizyklischer Antidepressiva besteht in der klinischen Routine eine positive Erwartungshaltung bzgl. der Wirksamkeit von selektiven Serotonin (SSRI)- bzw. Serotonin-Noradrenalin (SNRI)-Wiederaufnahme-Inhibitoren in der Migräneprophylaxe. Eine Wirksamkeit von SSRI, die derjenigen von Placebo überlegen wäre, konnte jedoch nicht nachgewiesen werden (637). Venlafaxin in der Dosierung von 150 mg, jedoch nicht von 75 mg, war in einer placebokontrollierten Studie signifikant wirksamer (330). Allerdings war diese Studie explorativ und präventive Wirksamkeit nicht der primäre Endpunkt. Darüber hinaus existiert eine Vielzahl positiver offener Studien für weitere SNRIs (inkl. Milnacipran, Duloxetine) (323). Ein Wirksamkeitsnachweis nach eingangs genannten Kriterien liegt für diese jedoch nicht vor und es bleibt unklar, inwiefern antidepressive Effekte als Mediator fungieren.

## 9 Interventionelle Verfahren zur Migränetherapie

### Empfehlung

- Die Anwendung einer okzipitalen Nervenblockade hat in wenigen Studien moderate Effekte in der Kurzzeitbehandlung (<3 Monate) bei der chronischen Migräne gezeigt. Vor dem Hintergrund der geringen Nebenwirkungen kann die Anwendung in Einzelfällen erwogen werden, wenngleich unklar ist, ob Lokalanästhetika, Steroide oder beides die beste Wirksamkeit haben. Akute Effekte auf Migräneattacken sind nicht ausreichend untersucht.

### Okzipitale Nervenblockade in der akuten Migränebehandlung

3 randomisierte kontrollierte Studien untersuchten die Wirksamkeit okzipitaler Nervenblockaden in der Notfallaufnahme. In einer randomisierten, placebokontrollierten Studie an akuten Migränapatienten, die auf intravenöses Metoclopramid in der Notfallaufnahme nicht angesprochen hatten, erhielten 13 Patienten bilaterale Injektionen in der Nähe des N. occipitalis major (GON) mit insgesamt 6 ml Bupivacain 0,5 % (= 15 mg pro Seite) und 15 Patienten bilaterale intradermale Kopfhautinjektionen mit insgesamt 1 ml Bupivacain 0,5% (= 0,5 mg pro Seite, Placebogruppe). Nach 30 Minuten hatten 4/15 (= 31 %) Patienten aus der Bupivacain-Gruppe und 0/15 (= 0 %) aus der Placebogruppe Kopfschmerzfreiheit erreicht. Nach 48 Stunden (= sekundärer Endpunkt) waren 3/15 (= 23 %) Patienten aus der Bupivacain-Gruppe und 0/15 (= 0 %) aus der Placebogruppe kopfschmerzfrei. Die Studie wurde allerdings vor Erreichen der erforderlichen Stichprobengröße beendet (638).

In einer anderen randomisierten, placebokontrollierten Studie bei akuten Migränapatienten in der Notfallaufnahme fand sich eine Überlegenheit von Bupivacain gegenüber Placebo und eine Nichtüberlegenheit gegenüber einer klassischen Behandlung mit einem nicht steroidalen Antirheumatikum und Antiemetikum. Je 20 Patienten erhielten als Erstmedikation in der Notfallsituation entweder GON-Injektionen mit 0,5 ml Bupivacain 0,5 % (= 2,5 mg) oder NaCl oder intravenöse Infusionen mit 50 mg Dexketoprofen und 10 mg Metoclopramid. Dabei zeigte sich 30 Minuten und 45 Minuten nach Intervention in allen 3 Gruppen eine signifikante Abnahme der Kopfschmerzen gegenüber der Vorbehandlung. Die Bupivacain-Gruppe (von NRS 9 auf 3, 1 nach 30 Minuten, 45 Minuten) war ebenso wirksam wie die Dexketoprofen/Metoclopramid-Gruppe (von NRS 8 auf 1, 1 nach 30 Minuten, 45 Minuten). Beide Gruppen waren Placebo (von NRS 8 auf 4, 3 nach 30 Minuten, 45 Minuten) überlegen ( $p = 0,03$  bzw.  $p = 0,03$ ) (639).

Ähnliche Resultate betreffend Nichtunterlegenheit von Bupivacain-0,5%-GON-Injektionen gegenüber einer klassischen Behandlung mit intravenösem Metoclopramid wurden in einer randomisierten, doppelblinden, Double-Dummy-Nichtunterlegenheitsstudie gefunden (640). 51 Patienten mit akuter Migräne-attacke erhielten bilaterale GON-Injektionen mit insgesamt 6 ml Bupivacain 0,5 % (= 15 mg pro Seite) und 100 ml NaCl intravenös, 48 Patienten bilaterale GON-Injektionen mit insgesamt 6 ml NaCl und 10 mg Metoclopramid intravenös. 1 Stunde nach Intervention hatte die Schmerzstärke (NRS) gegenüber der Vorbehandlung in der Metoclopramid-Gruppe um durchschnittlich 6,1 Punkte (95 % KI: 5,2 - 6,9) und in der Bupivacaingruppe um

durchschnittlich 5 Punkte (95 % KI: 4,1 - 5,8) abgenommen (95 % KI für Gruppenunterschied von – 1,1: –2,3 - 0,1). In der explorativen Datenanalyse zeigte sich die Wirksamkeit der GON-Injektionen allerdings vergleichbar zu intravenösen Metoclopramid, wenn die Intervention von erfahrenen Ärzten (zuvor > 7 okzipitale Nervenblockaden) durchgeführt worden war (640).

In einer kleinen Fallserie (n = 18) bei Patienten mit visuellen und/oder sensiblen Auren, die teils prolongiert über 2 Stunden bis 1 Woche bestanden, führte die okzipitale Injektion von Bupivacain innerhalb von 30 Minuten in 85 % der Fälle zu einer deutlichen Besserung und in 60 % der Fälle zu einer kompletten Rückbildung bei gleichzeitiger Besserung der Kopfschmerzen in 80 % der Fälle (641).

### **Okzipitale Nervenblockade in der präventiven Migränetherapie**

In der Migräneprävention ist die Wirksamkeit der okzipitalen Nervenblockaden zumeist im kurzfristigen Verlauf bei der chronischen Migräne untersucht worden. Studien zur Langzeitwirksamkeit fehlen.

Drei randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien in Patienten mit chronischer Migräne zeigten einen positiven Effekt der okzipitalen Nervenblockade. Dabei untersuchte eine kleine monozentrische Studie die kurzfristige Wirksamkeit einer einmaligen okzipitalen Nervenblockade. Patienten wurde 2 ml Bupivacain 0,5 % (= 10 mg) oder NaCl in die Nähe des N. occipitalis major (GON) injiziert. In der Woche nach Injektion hatte die Bupivacain-Gruppe eine stärkere Reduktion der Anzahl an mittelstarken bis starken Kopfschmerztage als die Placebogruppe (–2,95 % KI –2,7 bis –1,3 vs. –0,4 ,95 % KI –1,4 bis 0,5, p = 0,027) (642).

In einer anderen multizentrischen Studie erhielten Patienten während 4 Wochen wöchentlich entweder eine GON-Injektion mit 1,5 ml Bupivacain 0,5 % (= 7,5 mg) oder NaCl. Nach 4 Wochen wurde die Verblindung aufgehoben und beide Patientengruppen erhielten für weitere 2 Monate Bupivacain einmal pro Monat. Nach dem ersten Monat sank die Anzahl der Kopfschmerztage in der Bupivacain-Gruppe (von  $18,1 \pm 5,3$  auf  $8,8 \pm 4,8$  Tage) stärker als in der Placebogruppe ( $16,9 \pm 5,7$  auf  $13,2 \pm 6,7$ ; p = 0,004, zwischen den Gruppen). Im 2. und 3. Monat, d.h. nach dem Wechsel von Placebo zu Bupivacain, zeigten beide Gruppen eine ähnliche Abnahme der Kopfschmerztage (643).

Einen ähnlichen Studienaufbau zeigte eine andere monozentrische Studie, in der Patienten ebenfalls während den ersten 4 Wochen wöchentlich eine GON-Injektion mit 1,5 ml Bupivacain 0,5 % (= 7,5 mg) oder NaCl erhielten. Auch diese Studie erstreckte sich über 3 Monate, die Verblindung wurde jedoch beibehalten und die Patienten wurden im 2. und 3. Monat nachkontrolliert ohne Injektionen. Die Anzahl der Kopfschmerztage verringerte sich im Vergleich zur Baseline im ersten Monat in beiden Gruppen ähnlich (Bupivacain-Gruppe: von  $21,0 \pm 4,4$  auf  $10,9 \pm 7,1$  Tage (p < 0,001), Placebogruppe: von  $20,9 \pm 5,0$  auf  $15,5 \pm 7,3$  Tage (p < 0,001). Zwischen den Gruppen bestand bis dahin kein Unterschied (p = 0,097). Nach 3 Monaten sanken die Kopfschmerztage in der Bupivacain-Gruppe jedoch weiter (auf  $6,3 \pm 1,9$  Tage), in der Placebogruppe stiegen sie hingegen (auf  $19,1 \pm 6,3$  Tage), sodass der Vergleich zwischen den Gruppen signifikant wurde (p < 0,001) (644).

### Wirksamkeit von Steroiden bei okzipitalen Nervenblockaden

Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie untersuchte die Wirksamkeit der einmaligen GON-Injektion von 2,5 ml Bupivacain 0,5 % (= 12,5 mg) plus 20 mg Methylprednisolon versus Placebo (NaCl plus 0,25 ml 1 % Lidocain) in Patienten mit episodischer und chronischer Migräne. Ein signifikanter Effekt der okzipitalen Nervenblockade wurde nicht gefunden, sowohl in der Verum- als auch in der Placebogruppe kam es 4 Wochen nach der Injektion bei jeweils 30 % der Patienten zu einer mindestens 50%igen Abnahme von mittelstarken bis starken Migränetagen (645).

Ebenso fand sich in einer gut konzipierten 24-wöchigen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Cross-over-Studie an einem tertiären Kopfschmerzzentrum kein signifikanter Unterschied in der Abnahme monatlicher Migränetage zwischen GON-Injektionen mit 0,1 ml Lidocain 4 % (= 4 mg) plus Betamethason 7 mg (Verum) oder Placebo (NaCl plus 0,1 ml Lidocain 4 %).

Untersucht wurde die Wirksamkeit in Erwachsenen mit chronischer Migräne, bei denen zwei oder mehr vorangegangene präventive Behandlungen erfolglos waren. Appliziert wurden bilaterale GON-Injektionen mit Verum oder Placebo an Tag 1 der beiden 8-wöchigen doppelblinden Phasen, wobei zwischen den Cross-over-Perioden eine 4-wöchige Wash-out-Phase lag. Aufgrund langsamer Rekrutierung wurde die Studie vor Erreichen des a priori festgelegten Stichprobenumfangs beendet, insgesamt wurden 10 Patienten mit einer durchschnittlichen Anzahl monatlicher Migränetage von 22,9 (Spanne 14–30) eingeschlossen. Die Anzahl monatlicher Migränetage lag nach Verumbehandlung im Durchschnitt zwischen 23 und 24 und nach Placebobehandlung zwischen 22 und 23. Beide Gruppen waren nicht signifikant unterschiedlich ( $p = 0,147$ , 95 % KI –0,6 - 3,7 Tage). Die Studie kam zum Schluss, dass die Behandlung mit Lidocain plus Betamethason „difficult-to-treat“-Patienten mit chronischer Migräne gegenüber Placebo nicht von Vorteil war (646).

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit Patienten mit episodischer Migräne ohne Aura fand sich auch kein signifikanter Unterschied in der Abnahme von Kopfschmerzattacken zwischen GON-Injektionen mit einem Kortikoid und Lokalanästhetikum gegenüber einem Lokalanästhetikum alleine. Die Studie untersuchte 4 Patientengruppen mit durchschnittlich 8 bis 10 monatlichen Migräneattacken, die entweder 40 mg Triamcinolon, 40 mg Triamcinolon plus 2 ml Lidocain 2 % (= 40 mg), 2 ml Lidocain 2 % (= 40 mg) oder NaCl-GON-Injektionen zu Studienbeginn und nach 1, 2 und 4 Wochen bekamen. Nur die Patientengruppe mit 40 mg Triamcinolon plus 2 ml Lidocain 2 % und die Patientengruppe mit 2 ml Lidocain 2 % zeigten im Vergleich zur Vorbehandlung eine signifikante Abnahme der Anzahl der Kopfschmerzattacken nach 4 Wochen (Kombinationsgruppe: –5,69 (95 % KI: –1,11 bis –10,27),  $p = 0,019$ ; Lidocain-Gruppe: –5,81 (95 % KI: –2,52 bis –9,09),  $p = 0,002$ ). Beide Gruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Die Studie hatte allerdings eine zu geringe Fallzahl, da die a priori berechnete gewünschte Stichprobengröße nicht in jeder Gruppe erreicht wurde (647).

### Bedeutung der Lokalisation der okzipitalen Nervenblockade

Ultraschallgeführte okzipitale Nervenblockaden bieten den Vorteil der Visualisierung des Nervens, die gezielte Applikation des Injektionsmaterials am Zielort und die Reduktion des Risikos von Anästhesie benachbarter Strukturen oder Injektion in Gefäße, wie z. B. der A. occipitalis. Der therapeutische Nutzen und die Überlegenheit dieser Technik gegenüber dem herkömmlichen

landmarkengeführten Ansatz, welcher ausschließlich auf oberflächliche Knochen basiert anatomische Orientierungspunkte entlang der Nackenlinie basiert, ist nicht belegt.

In einer 4-wöchigen prospektiven, randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinde Studie wurde die Wirksamkeit einer einmaligen ultraschallgesteuerten GON-Injektion mit 1,5 ml Bupivacain 0,5 % (= 7,5 mg) oder NaCl bei 23 Patienten mit refraktärer chronischer Migräne untersucht. Dabei nahm die Kopfschmerzintensität, gemessen am VAS-Score, auf der Injektionsseite in der Bupivacain-Gruppe im Vergleich zur Vorbehandlung signifikant ( $p = 0,003$ ) ab, in der Placebogruppe nicht ( $p = 0,110$ ). Im Vergleich zwischen den beiden Gruppen unterschieden sich die VAS-Werte jedoch nicht ( $p = 0,095$ ). Bei der Analyse der VAS-Werte auf der Seite, die keine Injektionen erhalten hatte, gab es keine Veränderungen ( $p = 0,625$  zwischen den Gruppen) (648).

In einer multizentrischen, prospektiven, randomisierten Kontrollstudie wurden zwei unterschiedliche Lokalisationen der okzipitalen Nervenblockade mit 1 ml Bupivacain 0,5 % (= 5 mg) plus 40 mg Methylprednisolon bei chronischen Migränepatienten untersucht. Bei der einen Patientengruppe wurde die Infiltration an der distalen Stelle in Höhe der oberen Nackenlinie (2–3 cm lateral der Protuberantia occipitalis) durchgeführt, bei der anderen Patientengruppe an der proximalen Stelle zwischen dem Dornfortsatz von C2 und dem Querfortsatz von C1. Sowohl in der distalen als auch in der proximalen Gruppe wurde eine signifikante Abnahme der Kopfschmerzintensität (NRS-Score) im Vergleich zur Vorbehandlung nach 24 Stunden und 1 Woche beobachtet, nach 1 und 3 Monaten war die Signifikanz nur noch in der proximalen Gruppe zu beobachten (NRS-Abnahme von der Baseline nach 1 Monat (primärer Endpunkt): proximale Gruppe: Mittelwert:  $-1,85,95$  % KI:  $-3,29$  bis  $-0,42$ ;  $p = 0,014$ ; distale Gruppe: Mittelwert:  $1,00,95$  % KI:  $-2,03$  bis  $0,03$ ;  $p = 0,056$ ). Zu keinem Zeitpunkt waren beide Gruppen voneinander signifikant unterschiedlich (649).

Der Stellenwert der okzipitalen Nervenblockade in der Langzeitprophylaxe der Migräne lässt sich nicht sicher abschätzen. In der Kurzzeitprophylaxe scheint eine Wirksamkeit gegeben zu sein. Problematisch ist die methodische Variabilität der Studien hinsichtlich Injektionsorten (inkl. Injektionsseite, ein- oder beidseitige Injektion), Injektionsfrequenz (einmalig, wochenweise), verwendete Medikation (Lokalanästhetika, Kortikoide oder Kombination), verwendete Technik (Landmarken, ultraschallgesteuert), Erfahrungheit der Behandler und Studienendpunkte. Zudem sind die kleinen Fallzahlen in den meisten Studien problematisch (zumeist  $< 100$  Probanden) und fehlende Angaben zur Verblindung (die durch das Lokalanästhetikum hervorgerufene Hypästhesie erschwert die Verblindung). Schwerwiegende Nebenwirkung werden nicht berichtet. Die drei häufigsten unerwünschten Ereignisse waren lokale Schmerzen an der Injektionsstelle, vasovagale Synkopen und Schwindel (650). Bei Verwendung von Kortikoiden sind Fallberichte über lokale Alopezie und kutane Atrophie bekannt, welche jedoch reversibel scheinen (647, 651, 652).

## 9.1 Invasive und neuromodulierende Verfahren zur Migränetherapie

### Empfehlungen

- Nicht invasive Stimulationsverfahren können angesichts der guten Verträglichkeit bei Patienten zum Einsatz kommen, die eine medikamentöse Migräneprophylaxe ablehnen. Zum jetzigen Zeitpunkt kommt in der Migränetherapie nur der elektrischen Stimulation des N. supraorbitalis eine praktische Bedeutung zu.
- Invasive Verfahren der Neurostimulation wie die bilaterale Stimulation des N. occipitalis major oder die Implantation einer Elektrode in das Ganglion sphenopalatinum werden zur Migräneprophylaxe nicht empfohlen.
- Die chirurgische Durchtrennung des M. corrugator und anderer perikranieller Muskeln wird nicht empfohlen.
- Der Verschluss eines offenen Foramen ovale wird nicht empfohlen.

## 9.2 Invasive Neurostimulation

Ein invasives neuromodulierendes Verfahren sollte in der Migränetherapie nur dann erwogen werden, wenn die Kriterien einer chronischen Migräne mit zusätzlicher Therapieresistenz erfüllt sind. Zudem sollten diese Verfahren nur innerhalb prospektiver Studien von etablierten interdisziplinären und spezialisierten Versorgungsstrukturen angewendet werden. Die postoperative Versorgung und die weiterführende Betreuung müssen sichergestellt sein. Vor invasiven Eingriffen sollte ein strukturierter Katalog von etablierten diagnostischen Maßnahmen inklusive einer psychiatrischen Evaluation abgearbeitet werden (653). Bei pathologischen Befunden sollte die Indikation für eine Intervention sehr kritisch geprüft werden. Daneben besteht die rein praktische Problematik, dass die infrage kommenden implantierbaren Systeme entweder nicht mehr erhältlich sind (Stimulation des Ganglion sphenopalatinum) oder keine Zulassung haben (Stimulation des N. occipitalis major).

Eine begrenzte Wirksamkeit der chronischen Stimulation des N. occipitalis major (ONS) bei chronischer Migräne mit oder ohne zusätzlichen Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch konnte in 2 kontrollierten Studien (654, 655) und weiteren kleineren nicht kontrollierten Studien und Fallsammlungen gezeigt werden (656, 657). Aufgrund der allerdings nur eingeschränkten Studienqualität (Probleme mit der Verblindung) und vor allem der häufigen Komplikationen (Bruch bzw. Dislokation der Elektrode) und Nebenwirkungen (658) kann die ONS zur Therapie der chronischen Migräne derzeit nicht oder nur in Ausnahmefällen (siehe oben) empfohlen werden (659). Von 2011 bis 2014 hatte ein Neurostimulator die Zulassung für die Stimulation des N. occipitalis major in der Indikation „chronische Migräne“, die wegen des ungünstigen Wirkungs-Nebenwirkungs-Profiles wieder entzogen wurde. Für andere invasive Stimulationsverfahren wie die hochzervikale Rückenmarksstimulation, die Stimulation des Ganglion sphenopalatinum und die kombinierte okzipitale und frontale (supra- oder infraorbitale) Nervenstimulation fehlen derzeit



sowohl größere Studien als auch Langzeiterfahrungen, sodass der Einsatz dieser Verfahren zur Therapie der chronischen Migräne derzeit nicht empfohlen werden kann (660).

### 9.3 Nicht invasive Neuromodulation

Die nicht invasive Neuromodulation kann in Verfahren unterschieden werden, die primär transkutan Nerven im Bereich des Halses bzw. Kopfes oder die transkraniell das Gehirn stimulieren. Bei den transkutanen Verfahren unterscheidet man zwischen der Stimulation des N. trigeminus, der des N. occipitalis major und der des N. vagus. Daneben gibt es noch die transkranielle magnetische Stimulation des visuellen Kortex zur Behandlung von Attacken einer Migräne mit Aura (661).

#### 9.3.1 Neurostimulation zur Prophylaxe der Migräne

In eine Studie zur Prophylaxe der episodischen Migräne mit N.-supraorbitalis-Stimulation durch Cefaly® wurden 67 Patienten eingeschlossen. Es wurde jeweils für 20 min tgl. für 3 Monate stimuliert. Dabei zeigte sich eine signifikante Überlegenheit in der Veränderung der monatlichen Migränetage und in der 50 %-Responderrate in der Verumgruppe (–2,06 Tage und 38,1 %) gegenüber der Kontrollgruppe (+0,34 Tage, 12,1 %) (662). Die Therapie wurde ohne gravierende Nebenwirkungen vertragen. In einer Registerauswertung zeigte sich, dass von insgesamt 2313 Patienten 53,4 % mit dem erlebten Effekt zufrieden waren und das Gerät erwarben, während 46,6 % nicht zufrieden waren. Schwerwiegende Nebenwirkungen wurde nicht berichtet (663). In einer offenen Studie an Patienten mit chronischer Migräne erreichten 50 % der Patienten eine signifikante Reduktion der Tage mit Einnahme von Akutmedikation (664).

Eine Studie an 3 chinesischen Zentren verglich die Wirksamkeit einer Stimulation supraorbital (tgl. 20 min) mit einer retroauriculären Stimulation im Gebiet des Mastoid (tgl. 40 min) in 90 Patienten mit einer episodischen Migräne. Beide Stimulationsverfahren waren vergleichbar wirksam und reduzierten die monatlichen Migränetage im Mittel um ca. 3 Tage (–2,85, 95 % KI –4,55 bis –0,17 und –3,5, 95 % KI –4,74 bis –0,47) (665). Problematisch ist, dass die Anzahl der Kopfschmerztag zu Beginn der Studie unausgewogen war ( $4,7 \pm 2,06$  zu  $6,5 \pm 2,07$  Tage).

Zum Effekt der transkutanen N.-vagus-Stimulation im Bereich des lateralen Halses in der Prophylaxe der Migräne wurden die kontrollierten, doppelblinden, randomisierten PREMIUM-I- und PREMIUM-II-Studien durchgeführt. In der PREMIUM-I-Studie folgte nach einer 4-wöchigen Baseline-Phase eine 12-wöchige Doppelblind-Phase und dann eine 24-wöchige offene Nachbeobachtungsphase (666). Patienten mit episodischer Migräne stimulierten sich täglich dreimal für 2 x 120 Sekunden im Halsbereich bilateral. Insgesamt wurden in die Analyse 332 Patienten eingeschlossen. Im Vergleich zur 4-wöchigen Baseline (nVNS  $7,9 \pm 2,2$  Tage, Sham  $8,1 \pm 2,0$  Tage) fand sich kein signifikanter Unterschied in der Reduktion der monatlichen Migränetage zwischen beiden Gruppen (nVNS –2,26 versus Sham: 1,80,  $p = 0,15$ ). In einer Post-hoc-Analyse zeigte sich, dass Patienten, die mehr als 67 % der Stimulationen durchführten, einen signifikanten Unterschied zeigten (–2,27 Tage zu –1,53 Tagen;  $p = 0,042$ ), wobei einschränkend zu sagen ist, dass der Unterschied durch die stärkere Reduktion in der Sham-Gruppe bedingt war.

Die Premum-II-Studie war eine Weiterentwicklung der Premium-I-Studie und ausgelegt, um einige Limitationen der PREMIUM-I-Studie zu beheben und gleichzeitig zusätzliche Daten zu liefern, um die Studienergebnisse zu untermauern und zu ergänzen (667). So wurde ein modifiziertes inaktives Scheingerät benutzt, da das in der PREMIUM-I-Studie verwendete Scheingerät ein gewisses Maß an vagaler Aktivierung erzeugt hatte, sodass eine aktive therapeutische Wirkung nicht ausgeschlossen werden konnte (668). Es wurden episodische (EM) und chronische (CM) Migränapatienten eingeschlossen, um die Therapieadhärenz zu erhöhen. Die 3 x tägliche nVNS-Stimulation mit 2 x 120 Sekunden erfolgte nur einseitig und zwar ipsilateral zur vorherrschenden Kopfschmerzseite. Die Studie umfasste eine 4-wöchige Baseline und eine 12-wöchige Doppelblind-Phase. Insgesamt wurden 113 Patienten eingeschlossen (nVNS, n = 56, 23 EM, Sham, n = 57, 23 CM). Die Studienpopulation war 60 % kleiner als die statistische Zielgröße für die volle Wirksamkeit, da die Studie aufgrund der COVID-19-Pandemie vorzeitig beendet wurde. Im Vergleich zur 4-wöchigen Baseline (nVNS  $9,2 \pm 4,6$  Tage, Sham  $9,9 \pm 3,5$  Tage) fand sich kein signifikanter Unterschied in der Reduktion der monatlichen Migränetage (= primärer Endpunkt) zwischen beiden Gruppen ( $-3,12$  zu  $-2,29$ ,  $p = 0,23$ ). Die 50 %ige Reduktion der monatlichen Migränetage (= sekundärer Endpunkt) war in der nVNS-Gruppe signifikant höher (44,87 %) als in der Sham-Gruppe (26,81 %;  $p = 0,0481$ ). Abschließend ist zu erwähnen, dass auch in dieser Studie ein hoher Effekt in der Sham-Gruppe beobachtet wurde, was auf die Problematik der korrekten Verblindungen bei Neuromodulations-Studien hinweist (669, 670).

Sowohl in PREMIUM I und II als auch in anderen kontrolliert-randomisierten Studien zur Cluster- und Migränebehandlung zeigte sich die transkutane N.-vagus-Stimulation im Bereich des lateralen Halses als verträglich und sicher. Häufigste Nebenwirkung waren lokale Reizungen, Rötungen, leichte Schmerzen, Muskelzuckungen, Kribbelparästhesien sowie Schwindel und Kopfschmerzen (insgesamt < 5 %). Schwere unerwünschte Ereignisse wurden nicht beobachtet (671).

Ein weiteres Verfahren zur Stimulation des N. vagus ist die elektrische Stimulation des aurikulären sensiblen Astes des N. vagus im Bereich der Concha der Ohrmuschel mit NEMOS® System. In einer monozentrischen, kontrollierten, randomisierten Studie wurde eine 4-stündliche tägliche Stimulation mit 25 Hz oder 1 Hz in 46 Patienten mit einer chronischen Migräne untersucht (19). 40 Patienten beendeten die Studie (4 Wochen Baseline und 12 Wochen Stimulation). Überraschenderweise fand sich ein signifikanter Unterschied zugunsten der Gruppe mit 1 Hz Stimulation (19,1 Tage minus 7,0 Tage), verglichen mit der Gruppe von 25 Hz Stimulation (19,2 Tage minus 3,3 Tage). Auch die Anzahl Patienten mit einer 50 %igen Responderrate war in der 1-Hz-Gruppe höher als in der 25-Hz-Gruppe (29,4 % zu 13,3 %). Schwerwiegende Nebenwirkungen fanden sich nicht, vereinzelt kam es zu Hautirritationen im Bereich der Concha. Die Befunde wurden durch eine fMRI-Studie von Zhang et al. bestätigt, der in der 1-Hz-Gruppe eine signifikante Reduktion der Migränetage, verglichen mit einer Sham-Gruppe, beschrieb (Verum vs. Sham:  $-2,5$  zu  $-0,7$ ) (672).

Daneben wurde in einer Reihe von meist unkontrollierten Fallserien über den prophylaktischen Effekt von transkranieller Magnetstimulation bzw. transkranieller Gleichstromstimulation berichtet. In einer offenen Studie wurde der klinische Effekt einer tgl. 2-maligen Stimulation mit je vier Einzelimpulsen über 12 Wochen in 132 Patienten auf die Migränehäufigkeit untersucht. Insgesamt kam es zu einer Reduktion im Mittel von 2,75 Tagen. Eine Kontrollgruppe wurde nicht untersucht (673). Bezüglich der repetitiven Serienstimulation gibt es eine Anzahl von meist nicht kontrollierten

kleineren Studien (Übersicht in: Jürgens and Rimmle 2019 (674)). Die Mehrheit dieser Studien berichtete von einer Besserung der Migräne, wobei das Risiko der Ergebnisverzerrung generell als hoch anzusehen ist.

Kürzlich wurden auch die Ergebnisse einer monozentrischen offenen Beobachtungsstudie veröffentlicht (675), in der die Ergebnisse von 153 Patienten mit hochfrequenter bzw. chronischer Migräne berichtet werden. Die Patienten stimulierten mit okzipitaler TMS 6-mal täglich und konnten dazu TMS auch zur Attackentherapie (2 Stimuli alle 15 Minuten für bis zu 2 Stunden) einsetzen. 45 % der Patienten berichteten von einem anhaltenden Effekt 12 Monate nach Beginn. 60 % der Patienten wurde als Responder klassifiziert. Die mediane Reduktion der Kopfschmerztagelänge war 5 Tage (von 18,0 auf 13,0) nach 3 Monaten und auch der HIT-6-Wert reduzierte sich signifikant.

Die transkranielle Gleichstromstimulation über dem visuellen Kortex wurde in einer kombinierten Studie zur Evaluierung der Erregbarkeit des visuellen Kortex und des Einflusses von 12 Sitzungen à 20 Minuten Stimulation in 4 Wochen untersucht (676). Insgesamt wurden 19 Patienten mit einer episodischen Migräne mit oder ohne Aura randomisiert und die Migränehäufigkeit für einen Zeitraum von 90 Tagen abgefragt. Stimuliert wurde mit einem batteriebetriebenen Stimulator mit 2 mA über dem okzipitalen Kortex. Sowohl die Verumgruppe als auch die Placebogruppe zeigte im Verlauf eine Reduktion der Migränetagelänge, wobei die Schmerzintensität unverändert blieb. Die Autoren bewerteten das Ergebnis als Hinweis für einen positiven Effekt einer inhibitorischen tDCS über dem visuellen Kortex. Neben der kathodalen Stimulation des okzipitalen Kortex haben einige andere Studien auch die anodale Stimulation des motorischen Kortex untersucht. Auch hier wurde in 4 Studien ein positiver Effekt gesehen. Ein systematischer Review, der insgesamt 16 randomisierte Studien einschloss, kommt zu dem Fazit, dass es ausreichende Evidenz gibt, die eine Wirksamkeit der kathodalen okzipitalen und anodalen Stimulation des motorischen Kortex wahrscheinlich macht (677).

Zusammenfassend ergibt sich aus den Resultaten obiger Studien eine geringe Evidenz für den Einsatz nicht invasiver Neurostimulatoren (674, 678). Die Bewertung und die Vergleichbarkeit der Studien sind erschwert durch die geringen Fallzahlen, die methodische Variabilität (unterschiedliche Stimulationsorte, Stimulationsparameter) und die Schwierigkeiten in der Verblindung. Ein praktisches Problem stellen die fehlende Verfügbarkeit vieler Stimulatoren auf dem deutschen Markt (z.B. kombinierte N.-supraorbitalis- und N.-occipitalis-Stimulation, aurikuläre N.-vagus-Stimulation, TMS-Einzelreizstimulation des visuellen Kortex) sowie die fehlende Kostenübernahme durch die Krankenkassen dar.

### 9.3.2 Andere operative Verfahren

Die Wirksamkeit der Durchtrennung des M. corrugator oder anderer perikranieller Muskeln zur Prophylaxe der Migräne ist nicht wissenschaftlich belegt und ist daher in der Prophylaxe der Migräne nicht indiziert (679).

### 9.3.3 Verschluss eines offenen Foramen ovale (PFO) zur Migräneprophylaxe

In den meisten Fallserien und auch in Fall-Kontroll-Studien findet sich unter den Patienten mit einer Migräne, insbesondere mit Migräne mit Aura, häufiger als in der allgemeinen Bevölkerung ein PFO, wobei die Häufigkeit bei 64 % bzw. 90 % liegt (680, 681). Dagegen wurde in zwei bevölkerungsbasierten Studien keine erhöhte Wahrscheinlichkeit eines PFO bei Migränapatienten gefunden (682, 683). Inwieweit zwischen der Migräne und dem PFO ein pathophysiologischer Zusammenhang besteht oder ob es sich hierbei nur um ein ontogenetisches Phänomen handelt, ist bisher ungeklärt. Zahlreiche offene Studien zeigen zum größten Teil therapeutische Effekte eines PFO-Verschlusses, wenngleich die Qualität dieser Studien meist gering ist (680). Die prospektive randomisierte MIST-Studie (Migraine Intervention with STARFlex Technology) konnte die Effektivität dieses Verfahrens für den Endpunkt Freiheit von Migräneattacken nicht bestätigen (684). In der PRIMA-Studie, in der die Wirksamkeit des PFO-Verschlusses bei Patienten mit Migräne mit Aura untersucht wurde, erhielten alle Patienten Clopidogrel 75 mg über 3 Monate und ASS 100 mg über 6 Monate (685). 54 Patienten wurden nur medikamentös behandelt, bei 53 Patienten wurde zudem das PFO mittels Amplatzer-PFO-Occluder verschlossen. Nach 12 Monaten zeigten sich hinsichtlich des primären Endpunkts (Anzahl der Tage mit Migräne mit und ohne Aura) sowie der meisten sekundären Endpunkte (Anzahl der monatlichen Migräneattacken, Anzahl der Tage mit Einnahme von Schmerzmitteln, kopfschmerzspezifische Beeinträchtigung) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den nur medikamentös behandelten Patienten und den medikamentös und interventionell behandelten Patienten. Lediglich die Rate der Patienten mit mind. 50% Reduktion der Migränetage/Monat war in der Gruppe mit PFO-Verschluss höher. Auch eine weitere randomisierte, kontrollierte Studie zum PFO-Verschluss (PREMIUM-Studie) zeigten keinen Vorteil des PFO-Verschlusses gegenüber einem „konservativen“ Vorgehen (686). Untersucht wurden Patienten mit Migräne mit Aura und ohne Aura. Alle Patienten erhielten 1 Monat Clopidogrel 75mg und 6 Monate Acetylsalicylsäure 325 mg. Nach 12 Monaten zeigten 38,5 % (47/117) Patienten in der PFO-Gruppe und 32 % (33/103) Patienten in der Kontrollgruppe eine  $\geq 50\%$ ige Abnahme der monatlichen Migränetage (= primärer Endpunkt,  $p = 0,32$ ). Die Unterschiede für die sekundären Endpunkte wie Anzahl monatlicher Migräneattacken (PFO-Gruppe 3,4, Kontrollgruppe 2,0,  $p = 0,03$ ) und Migränefreiheit nach 12 Monaten (PFO-Gruppe 10 Patienten (= 8,5 %), Kontrollgruppe 1 Patient (= 1 %),  $p = 0,01$ ) waren zwischen beiden Gruppen statistisch signifikant. In einer Sekundärpräventionsstudie bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall und PFO, in der ein PFO-Verschluss mit Gabe von Thrombozytenfunktionshemmern oder oraler Antikoagulation verglichen wurde, wurden Patienten bei Studieneinschluss auch gefragt, ob sie unter Migräne leiden (687). Von den 473 Patienten, die entweder in die PFO-Verschluss-Gruppe oder die Thrombozytenfunktionshemmer-Gruppe randomisiert wurden, litten 145 Patienten an Migräne (75 Migräne mit Aura, 70 Migräne ohne Aura). 67 der Patienten erhielten einen PFO-Verschluss und 78 Patienten eine Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmer. Während der 5-jährigen Nachbeobachtungszeit zeigte sich kein Unterschied in der Anzahl jährlicher Migräneattacken (= primärer Endpunkt). Bei Patienten mit Migräne mit Aura traten pro Jahr durchschnittlich 9,2 Migräneattacken nach PFO-Verschluss und durchschnittlich 12 bei Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmern auf ( $p = 0,81$ ). Bei Patienten mit Migräne ohne Aura traten durchschnittlich 12,1 resp. 11,8 Migräneattacken pro Jahr auf ( $p = 1$ ). Auch bezogen auf die

sekundären Endpunkte Migrärefreiheit, migränebedingte Behinderungen nach 2 Jahren (HIT-6-Score  $\geq 56$ ) und die Einnahme von akuten Migränemedikamenten gab es keine signifikanten Unterschiede.

Die Ergebnisse der 3 randomisierten Studien und der CLOSE-Studie stehen in Widerspruch zu publizierten Metaanalysen (688–692). Die Ergebnisse müssen allerdings kritisch beurteilt werden, da sie aus der retrospektiven Zusammenführung der Patientenkohorten, verschiedenen Studienmethoden und Ergebnismessungen hergeleitet wurden. Zusammenfassend besteht zum jetzigen Zeitpunkt keine Evidenz für den Nutzen eines PFO-Verschlusses in der Migräneprophylaxe. Das Verfahren wird daher nicht empfohlen (693, 694).

## 10 Psychologische Verfahren zur Migräneprophylaxe

### Empfehlungen

- Die medikamentöse Prophylaxe sollte generell durch psychologische Verfahren (Eduktion, Selbstbeobachtung, Selbstmanagement, kognitive Verhaltenstherapie, Training sozialer Kompetenzen, Entspannungsverfahren, Achtsamkeit, Biofeedback, u. a.) flankiert werden.
- Bei Patienten mit ausgeprägter migränebedingter Beeinträchtigung und/oder psychischer Komorbidität sollten Verfahren der psychologischen Schmerztherapie immer zum Einsatz kommen.
- Entspannungsverfahren, Verfahren der kognitiven Verhaltenstherapie und Biofeedback können auch statt der medikamentösen Prophylaxe eingesetzt werden.
- In einem multimodalen Ansatz können sowohl medikamentöse als auch psychologische Prophylaxe kombiniert werden.
- Psychologische Verfahren sind im Vergleich zur konventionellen medikamentösen Prophylaxe (dies gilt nicht für mA) gleich effektiv und können stattdessen eingesetzt werden.

Migräne ist in der Entstehung multidimensional zu verstehen, d. h., genetische, psychosoziale, physiologische und biochemische Prädispositionen können sich in Verbindung mit einer dysfunktionalen habituellen Stressverarbeitung zu einer Migräneattacke auswirken und den Verlauf beeinflussen (695). Migräne kann als eine adaptive Reaktion betrachtet werden, die bei genetisch prädisponierten Personen auftritt, bei denen ein Missverhältnis zwischen den Energiereserven des Gehirns und der neuronalen psychischen und physischen Arbeitsbelastung besteht (696). Daraus ergibt sich, dass Migräne durch psychologische Strategien mit Modifikation von Erleben und Verhalten beeinflusst werden kann.

Unter den psychologischen Verfahren ist die Verhaltenstherapie (VT) empirisch nachweislich geeignet, diese Aufgaben wirksam wahrzunehmen und eine Kombinierbarkeit mit medizinischen Maßnahmen einzugehen (sog. multimodaler/multidisziplinärer Ansatz) (697, 698), sodass der Schwerpunkt der Therapieevaluation auch in diesem Bereich liegt. Psychodynamische und andere Ansätze sind bisher den Nachweis der verfahrensspezifischen Wirksamkeit in der Prophylaxe der Migräne schuldig geblieben. VT-Interventionen betonen Maßnahmen zur Prävention der Migräne im Sinne einer Reduzierung der Attackenfrequenz und der kopfschmerzbezogenen affektiven sowie behavioralen Beeinträchtigung. VT-Interventionen vermitteln dem Patienten Fähigkeiten und Fertigkeiten, den Verlauf der Migräne durch die Modifikation kognitiver, affektiver sowie sozialer Erlebens- und Verhaltensfaktoren zu beeinflussen. Für die psychologische Behandlung der Migräne stehen heute mannigfaltige effektive psychologischen Verfahren und Strategien zur Verfügung (695).

Formal können psychologische Verfahren in einfache (Edukation, Selbstbeobachtung, Selbstmanagement, Entspannung, Biofeedback) oder kombinierte (kognitiv-verhaltenstherapeutische) Verfahren unterteilt werden. Kognitiv-verhaltenstherapeutische Verfahren (KVT) sind insbesondere indiziert bei Patienten mit hochfrequenten oder chronischen Kopfschmerzen, da diese in der Regel unter einer hohen psychischen Komorbidität leiden. Eine intensiviertere Anwendung von kombinierten psychologischen Therapieverfahren sollte bei bestimmten Voraussetzungen eingesetzt werden (z.B. auch (699)):

- Beeinträchtigung der Lebensqualität, der Arbeitsfähigkeit und/oder des Schulbesuchs
- Fehlschlag von unimodalen Therapieverfahren
- Medikamentenfehl- oder -übergebrauch
- schmerzunterhaltende psychische Begleiterkrankung
- die Schmerztherapie erschwerende somatische Begleiterkrankung

In den letzten Jahren zeigten Übersichtsarbeiten, dass die drei verhaltenstherapeutischen Verfahren (Entspannung, Biofeedback, kognitive Verhaltenstherapie) sich untereinander kaum in ihrer Wirksamkeit unterscheiden. Neuere Übersichtsarbeiten betonen die große Heterogenität der Studien und resultieren im Vergleich zu älteren Arbeiten in kleineren Effektstärken und führen methodische Einschränkungen (z. B. kleine Gruppen, fehlende Randomisierung) an (vgl. (698)). Eine Cochrane-Analyse wies 2019 zunächst keine eindeutige Evidenz für psychologische Interventionen bei Erwachsenen mit Migräne aus (700), für eine Diskussion der Effekte von Psychotherapiestudien vgl. (701). Die Autoren der Cochrane-Arbeit sahen in den strengen Einschlusskriterien ihrer Arbeit eine große Limitation, welche die Aussagekraft einschränkt. In einer erweiterten Analyse von relevanten Studien kamen sie 2022 zu dem Schluss, dass Erwachsene mit Kopfschmerzen von psychologischen Interventionen profitieren und die Effektstärken im kleinen bis mittleren Bereich liegen (702). Zu ähnlichen Aussagen bzgl. der KVT kommen Bae et al. in einer aktuellen Übersichtsarbeit und Metaanalyse (703). Ein großes Problem sei allerdings die unterschiedliche Qualität der eingeschlossenen Studien, die Anzahl an hochwertigen Studien ist gering. Ein weiteres Problem, neben diesen eher methodischen Aspekten, scheint die eigentliche Umsetzung der Ansätze in der klinischen Standardbehandlung zu sein (704).

## 10.1 Edukation

### Empfehlung

- Edukationsansätze werden zur verhaltenstherapeutischen Prophylaxe der Migräne empfohlen.

Edukationsansätze (d. h. Beratung und Aufklärung zu Diagnose, Pathomechanismen und Therapieoptionen) sollten immer essenzielle erste Schritte in der Behandlung der Migräne sein. Deren Inhalte dienen vorrangig der Informationsvermittlung. Edukation ist eine unscharf definierte, relativ weit gefasste therapeutische Kategorie, die unter anderem aus Elementen wie Information, Bibliothherapie, niederschweligen Angeboten der kognitiven Verhaltenstherapie (z. B. Triggeranalyse durch Kopfschmerztagebücher, körperliche Übungen/Ausdauersport, Verbesserung der Schlafhygiene) sowie typischerweise Aufklärung über Ursachen, typische Symptome und therapeutische Optionen besteht. Edukation kann auch Elemente enthalten, die zu Entspannung oder kognitiver Verhaltenstherapie bzw. Stressmanagement gezählt werden.

In der Leitlinie „Entspannungsverfahren und verhaltenstherapeutische Interventionen zur Behandlung der Migräne“ (705) wurde die Beratung als gegenüber Placebobehandlung oder Kontrolle deutlich überlegen bewertet. Die in die Bewertung eingegangenen Studien und Metaanalysen (706–708) umfassten randomisiert-kontrollierte Ansätze und enthielten verschiedene Beratungselemente, internetbasierte Ansätze sind hier häufig anzutreffen (siehe Abschnitt Apps). Die Durchführung von Beratungselementen kann durch therapeutisches Assistenzpersonal (709) oder digitale Anwendungen erfolgen (710, 711).

In einer kleinen, unkontrollierten Studie an US-amerikanischen Veteranen reduzierte ein eintägiger Workshop (Acceptance and Commitment Therapy (ACT) plus Edukation) die Angst- und Depressionswerte sowie die kopfschmerzbezogene Beeinträchtigung.

Bei Edukation ist relevant, was diese beinhaltet. So konnten eine Edukationsgruppe (acht zweistündige Sitzungen mit migränespezifischer Informationsvermittlung) und eine vom Zeitumfang vergleichbare Meditationsgruppe mit diversen Übungselementen die Migränetage in gleicher Weise reduzieren. Bei Beeinflussung der sekundären Ergebnismaße schnitt die alleinige Edukation hingegen schlechter ab (712).

Ein Einsatzgebiet kann der Arbeitsplatz sein, an dem über Schulungen oder das Inter-/Intranet Angebote bereitgestellt werden, die betroffene Mitarbeiter nutzen können. Dies kann zu Produktivitätsgewinnen führen (713). Ein derartiges virtuelles Programm mit Webinaren, Lehrvideos und anderen internetbasierten Angeboten führte in einer Stichprobe von 79 Mitarbeitern zu einer signifikanten Verbesserung der Migräne (Häufigkeit und Schwere) sowie zu einer Reduktion von Produktivitätsverlusten (714), ähnliche Effekte fanden sich in einer weiteren Studie (715). Aufgrund der hohen Prävalenz von Kopfschmerzen im Kindes- und Jugendalter sollten auch in dieser Gruppe Edukationsangebote erfolgen (716).

## 10.2 Entspannung

### Empfehlung

- Entspannungsverfahren werden zur Prophylaxe der Migräne empfohlen. Sie können statt oder in Kombination mit einer medikamentösen Prophylaxe eingesetzt werden.

Entspannungsverfahren umfassen verschiedene Techniken, die alle darauf abzielen, Anspannung abzubauen und Entspannung zu erreichen. Hierzu zählen unter anderem: autogenes Training, progressive Muskelrelaxation, Atemtechniken, Biofeedbackverfahren oder Hypnose.

Durch Entspannungsverfahren soll das Missverhältnis zwischen den Energiereserven des Gehirns und der neuronalen psychischen und physischen Arbeitsbelastung ausgeglichen werden und das allgemeine Aktivierungsniveau reduziert werden. Hintergrund ist, dass neben einer allgemeinen entspannenden Wirkung auch eine zentrale stabilisierende Regulation und Dämpfung der Informationsverarbeitung erreicht werden soll (717). Entspannung bewirkt jedoch nicht nur eine Verminderung von Hypervigilanz und Aufmerksamkeit. Durch Entspannung werden auch Angstzustände reduziert, was wiederum die Schmerztoleranz erhöht und zumindest den subjektiven Schmerzbericht reduziert. Den Entspannungsverfahren wird häufig eine präventive Funktion zur Verhinderung von Schmerzen zugesprochen; Patienten berichten jedoch auch über abortive Eigenschaften der Entspannung im akuten Schmerzzustand. Das Verfahren der progressiven Muskelrelaxation (PMR) besteht in einer schrittweisen An- und Entspannung verschiedener Muskelgruppen. Es ist darauf zu achten, dass regelmäßig und nicht etwa nur schmerzkontingent geübt wird und dass ein Transfer in den Alltag erfolgt. Hypnose scheint in ihrer Wirkung mit anderen Entspannungsverfahren vergleichbar zu sein (718). Unter den Entspannungsverfahren ist die PMR für Ungeübte dem autogenen Training überlegen, weil sich Erfolge schneller einstellen und somit die Motivation hoch bleibt. Es gibt bislang wenige Studien, die explizit den Einsatz von PMR bei Migräne untersuchen. Trautmann und Kröner-Herwig setzten unter anderem PMR zur Behandlung von Kopfschmerzen bei Kindern ein (719). Sie fanden signifikante Effekte, die sich bei der Follow-up-Erhebung noch weiter steigerten. Allerdings wurde hier nicht zwischen verschiedenen Kopfschmerzarten differenziert, was die Aussagekraft einschränkt. Ähnlich wie Biofeedback (s.o.) erreichen Entspannungsverfahren (meist PMR) im Mittel eine Reduktion der Migränehäufigkeit um 35–45 % (720, 721) und liegen damit in dem Bereich, der für Propranolol angegeben wird. Die Therapieverfahren werden in der Migränebehandlung sowohl schmerzspezifisch (z. B. bei der PMR) als auch schmerzunspezifisch angewandt. Neben der klinischen Wirksamkeit kann auch eine Änderung der kortikalen Aufmerksamkeitszuwendung bei der Messung der kontingenten negativen Variation (contingent negative variation, CNV) nachgewiesen werden. Die zuvor erhöhte CNV normalisiert sich bei regelmäßiger Anwendung der PMR bei Migränepatienten (722).

Flynn konnte in einer Übersichtsarbeit zeigen, dass Hypnose signifikante Effekte auf die Schmerzaktivität bei Migräne hat, basierend auf der Betrachtung randomisiert-kontrollierter Studien (723).



Die Effekte der Entspannungsverfahren sind in der Größe mit denen von Biofeedback- oder kognitiv-verhaltenstherapeutischen vergleichbar (724). Bei Entspannungsverfahren bieten sich auch entsprechende Apps an, die beispielsweise Übungen zur PMR anbieten, z. B. (725).

### 10.3 Achtsamkeit

#### Empfehlung

- Achtsamkeit kann zur Prophylaxe der Migräne hinsichtlich der Verbesserung der Lebensqualität empfohlen werden.

Als Stressbewältigungstraining (Mindfulness-Based Stress Reduction, MBSR) von Jon Kabat-Zinn 1979 konzipiert, werden achtsamkeitsbasierte Ansätze heute vielfältig in der Psychotherapie eingesetzt, mit anderen Techniken kombiniert (Akzeptanz- und Commitmenttherapie, ACT; dialektisch-behaviorale Therapie, DBT), weiterentwickelt (mindfulness-based cognitive therapy, MBCT) und zunehmend auch in die Schmerzbehandlung integriert (726). Beim MBSR werden Inhalte im Gruppensetting angeboten, in der Regel in 8–12 Terminen über einen Zeitraum von 8–10 Wochen, häufig wird ein Achtsamkeitstag (Retreat) ergänzt. Achtsamkeit kann prinzipiell jederzeit im Alltag eingesetzt werden, ist somit eine niederschwellige Möglichkeit der Prophylaxe im Alltag. Zudem wird gute Compliance berichtet (727). Wie in randomisiert-kontrollierten Untersuchungen gezeigt werden konnte, kann Achtsamkeitsmeditation eine Reduktion der Migränetage pro Monat erreichen und ist dabei vergleichbar wirksam wie Edukation (712),  $n = 89$  oder eine Kombination aus Edukation und PMR (727),  $n = 62$ . Quantitative sensorische Testung (QST) zeigte eine Reduktion in der Schmerzwahrnehmung durch Achtsamkeitspraxis (712). In Bezug auf die Wirksamkeit auf Schmerz (Intensität, Frequenz) liegen jedoch noch uneinheitliche Ergebnisse vor, teils wird keine signifikante Verbesserung berichtet (728, 729). Andere Parameter wie Beeinträchtigung, Lebensqualität, Selbstwirksamkeit, depressive Symptomatik und katastrophisierendes Denken werden in randomisiert-kontrollierten Studien als durch Achtsamkeit günstig beeinflusst beschrieben, selbst dann, wenn Migräne nicht signifikant reduziert wurde. Dabei werden mittlere bis starke Effektstärken erreicht (712, 727). Auch von anderen Schmerzerkrankungen und primären Kopfschmerzen generell sind Effekte auf Lebensqualität und Schmerzerleben sowie Schmerzakzeptanz dokumentiert (726, 728). Die stressreduzierende Wirkung von Achtsamkeit adressiert zudem einen der häufigsten Migränetrigger. Besonders Patienten mit episodischer Migräne im Vergleich zu chronischer Migräne profitierten in der randomisiert-kontrollierten Untersuchung von Seng et al. (729) von achtsamkeitsbasierten Ansätzen.

## 10.4 Biofeedback

### Empfehlungen

- Biofeedbackverfahren werden zur Prophylaxe der Migräne empfohlen. Sie können statt oder in Kombination mit einer medikamentösen Prophylaxe eingesetzt werden.
- Zur Behandlung der akuten Migräneattacke eignet sich das Vasokonstriktionstraining (siehe Kap. 3.6).

Biofeedback ist eine therapeutische Intervention zur Konditionierung physiologischer, insbesondere autonomer Funktionen. Betroffene lernen in mehreren Sitzungen, über Rückmeldungen ihrer eigenen körperlichen Signale (z. B. auditiv, visuell) zu regulieren und dadurch Kontrolle über Funktionen zu erlangen, die normalerweise nicht bewusst registriert werden (257). Üblicherweise werden die Sitzungen im ambulanten Setting durchgeführt und bedürfen eines speziellen Biofeedback-Equipments. In der prophylaktischen Anwendung werden insbesondere Signale der Anspannung zurückgemeldet, sodass gelernt wird, Entspannung zu erreichen. Als Wirkmechanismen des Biofeedbacks werden die Kontrolle physiologischer Funktionen (i. S. v. Entspannung, spezifisch) und die Überzeugung einer Symptomkontrolle (unspezifisch) diskutiert. Dabei ist unklar, inwieweit beispielsweise Stressreduktion durch Biofeedback kausal eine Reduktion der Anfallsfrequenz bewirkt (730).

In einer mittlerweile fast 15 Jahre alten Metaanalyse wurden nahezu 100 klinische Studien miteinbezogen, wobei dem Biofeedback eine gute Effektivität ausgewiesen wurde. Die gewichteten mittleren Effektgrößen liegen bei der Prophylaxe eines Migräneanfalls zwischen 0,4 und 0,6 (für die Anwendung von EEG-Biofeedback, Hauttemperatur-Biofeedback, EMG-Biofeedback oder die Kombination aus Temperatur- und EMG-Biofeedback) (259, 731) (für die Akutbehandlung siehe Kap. 3.5). Somit kommen Metaanalysen übereinstimmend zu der Einschätzung, dass sowohl Entspannungsverfahren (meist PMR) als auch verschiedene Biofeedback-Verfahren im Mittel eine Reduktion der Migränehäufigkeit um 35–45 % erreichen (731–733). Die Effektstärke dieser Verfahren liegt damit in dem Bereich, der für Propranolol angegeben wird (698, 734), langfristig scheint die Rückfallrate bei Propranolol größer zu sein (735). Die Effekte der Biofeedbackverfahren sind in der Größe mit denen von Entspannungsverfahren oder kognitiv-verhaltenstherapeutischen Verfahren vergleichbar (724). Eine neuere, ambulant durchgeführte randomisiert-kontrollierte Studie fand zu den in der Literatur verfügbaren Studie vergleichbare Effekte, wobei bereits 8 bis 11 Sitzungen ausreichen. Die Effekte auf die Selbstwirksamkeit scheinen deutlicher zu sein als auf die Kopfschmerzcharakteristika (736). Neuere Biofeedbackansätze umfassen Smartphone-Applikationen, welche das Potenzial haben, therapeutenunabhängig zu Anwendung zu kommen (730, 737); allerdings sind hier noch viele Fragen bzgl. der Adhärenz zu klären.

## 10.5 Kognitive Verhaltenstherapie

### Empfehlung

- Kognitive Verhaltenstherapie wird zur Prophylaxe der Migräne unbedingt empfohlen. Sie kann statt oder in Kombination mit einer medikamentösen Prophylaxe eingesetzt werden.

Die kognitive Verhaltenstherapie (KVT) geht davon aus, dass Erfahrungen und erlernte Einstellungen im gesamten Lebensverlauf im Zusammenspiel mit genetischen und körperlichen Faktoren Einfluss auf die Gesundheit nehmen und bei Bedarf umgelernt werden können. Therapieansätze bei Kopfschmerzen beziehen dabei besonders das individuelle Zusammenwirken biologischer, psychischer und sozialer Faktoren bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von Beschwerden mit ein und umfassen kognitiv-behaviorale Behandlungsstrategien, die im Wesentlichen die Selbstwirksamkeit und die Kontrollüberzeugungen des Patienten verbessern sollen (738). Verhaltenstherapeutische Strategien versorgen den Patienten zudem mit Techniken zur Analyse und Verbesserung des eigenen Umgangs mit Stressereignissen und können Erwartungshaltungen verändern (739). KVT-Verfahren liegen für Migränepatienten in gut ausgearbeiteten standardisierten Programmen vor und lassen sich ökonomisch sowohl als Einzel- als auch als Gruppentherapie mit gleicher Wirksamkeit durchführen (740–742). Die KVT umfasst folgende Bausteine: Psychoedukation, Selbstbeobachtung, Selbstmanagement, Verbesserung der Selbstwahrnehmung, Modifikation schmerzbezogener Kognitionen, Modifikation sozialer Beeinträchtigung, Modifikation migränespezifischer dysfunktionaler Lebensstile (ausführliche Beschreibung der Behandlungsmodule bei (741, 743)).

Neuere Ansätze adressieren zudem schwerpunktmäßig Krankheitsakzeptanz und aktive, lebensqualitäts- und wertorientierte statt vermeidenden Strategien der Krankheitsbewältigung (Akzeptanz- und Commitmenttherapie, ACT; Triggermanagement). Akzeptanz- und Commitmenttherapie bei primärem Kopfschmerz erzielte Verbesserungen hinsichtlich Lebensqualität, Beeinträchtigung im Alltag und depressiver Symptomatik, welche auch ein Jahr nach der Behandlung noch nachweisbar waren (744); RCT, n = 94; 87,35 % Migränepatienten. In einer anderen randomisiert-kontrollierten Studie konnten die Effekte eines Tageskurses ACT (Fördern von Offenheit und Umgang mit schmerzvollen und unangenehmen Erfahrungen) in Kombination mit Edukation zu Migräne gegenüber einer supportiven Intervention (PMR) und Edukation in der Gruppe gezeigt werden: Bei Migränepatienten mit Depression war diese im Vergleich zur supportiven Gruppe auch nach 6 Monaten reduziert oder remittiert. Ebenso waren Angst und kopfschmerzbezogene Beeinträchtigung gebessert (745), n = 103. Der Ansatz „Learning to cope with triggers“ (LCT), bei dem ein differenzierter, aktiver statt vermeidender Umgang mit Migränetriggern erlernt wird, wurde 2014 ebenfalls untersucht (746), RCT, n = 127. Im Vergleich zur Wartegruppe, Triggervermeidungsgruppe und KVT + Vermeidung zeigte sich die LCT-Gruppe hinsichtlich Kopfschmerzhäufigkeit und Medikamenteneinnahme signifikant überlegen. In einem drei armigen randomisiert-kontrollierten Design untersuchten Klan et al. (255), n = 121, die Wirksamkeit eines

Programms, das Triggermanagement und Angstcopingstrategien sowie Edukation verbindet. Es zeigte sich als gleich wirksam wie PMR und wirksamer als die Wartegruppe hinsichtlich der Selbstwirksamkeit im Umgang mit Kopfschmerz. Im Follow-up nach 12 Monaten zeigte sich in den Behandlungsgruppen im Vergleich zur Wartegruppe zudem eine Verbesserung der Kopfschmerzfrequenz, der emotionalen Belastung und der Beeinträchtigung durch Migräne.

## 10.6 Kombinierte pharmakologische und psychologische Therapie

### Empfehlung

- Eine medikamentöse Therapie soll mit Verfahren der Verhaltenstherapie (wie Edukation, Selbstbeobachtung, Selbstmanagement, kognitive Verhaltenstherapie, Training sozialer Kompetenzen, Entspannungsverfahren, Biofeedback u. a.) kombiniert werden.

Die kombinierte pharmakologische und psychologische Therapie ist ein wichtiger Bestandteil der Behandlung in einem multimodalen Setting. Hierzu liegen Studien vor, die die Effekte einer solchen Kombination untersuchten (705). Grazi et al. kombinierten beispielsweise verhaltenstherapeutische Strategien (zunächst PMR, später zusätzlich EMG-Biofeedback) mit medikamentöser Prophylaxe bei Patienten mit transformierter Migräne bei Medikamentenübergebrauch während einer stationären Medikamentenpause. Nach der Behandlung und nach einem Jahr waren die Effekte beider Gruppen vergleichbar, nach drei Jahren zeigte die Gruppe mit der Kombination bessere Ergebnisse (weniger Kopfschmerztage und geringerer Analgetikagebrauch) und hatte weniger Rückfälle bzgl. Medikamentenübergebrauch (747). Eine wichtige placebokontrollierte Kombinationsstudie zur Migräneprophylaxe verglich an insgesamt 232 Migränepatienten mit mindestens drei Migränetagen pro Monat die Wirkung des Betablockers Propranolol mit einem verhaltenstherapeutischen Programm (PMR, Triggeridentifizierung und -management, Stressmanagement, teilweise auch Temperaturbiofeedback) sowie mit einer Kombination beider Therapien (624). Gleichzeitig wurde die medikamentöse Akuttherapie bei allen teilnehmenden Patienten optimiert. Nur die Kombinationstherapie führte zu einer Verbesserung im Vergleich zu einer reinen Optimierung der Akuttherapie. Neuere Arbeiten weisen ebenfalls auf Vorteile einer kombinierten Behandlung hin (748, 749).

## 10.7 Ausdauersport

### Empfehlung

- Regelmäßiger aerober Ausdauersport wird zur Prophylaxe der Migräne empfohlen.

Regelmäßiger Ausdauersport wird zur Prophylaxe der Migräne häufig empfohlen und ist in den meisten multimodalen Therapieprogrammen für Kopfschmerzpatienten enthalten. Unklar ist, ob

Ausdauersport eher unspezifische Effekte erzielt, also „ein spezielles Entspannungsverfahren“ darstellt oder ob es tatsächlich spezifische Effekte sind, die durch eine Verbesserung der physischen Leistungsfähigkeit erreicht werden. Weitere Effekte könnten durch eine mit dem Sport erreichte Gewichtsreduktion erzielt werden, da Adipositas mit einer höheren Kopfschmerzfrequenz einherzugehen scheint (750). Diese Fragen sind von entscheidender Bedeutung, um Aussagen über die empfohlene Trainingsfrequenz, Trainingsdauer und Trainingsintensität zur Migräneprophylaxe machen zu können. Eine Übersicht über die bis 2008 publizierten Studien kam zum Schluss, dass es eine Reihe von Studien gibt, die für eine mögliche Effektivität von Sport in der Migräneprophylaxe sprechen, jedoch keine der Studien ausreichend groß ist, um tatsächlich statistisch den Beleg der Wirksamkeit zu erbringen (751). Zu ähnlichen Ergebnissen kommt eine neuere Übersichtsarbeit; die Ergebnisse sind vielversprechend, allerdings wurde der individuelle spezifische Beitrag bislang nicht untersucht (752). Eine Pilotstudie zeigte positive Effekte von Ausdauersport auf die Migränehäufigkeit (753). Overath et al. (754) konnten in einer Prä-post-Studie mit 33 Patienten zeigen, dass ein aerobes Ausdauertraining über einen Zeitraum von 10 Wochen sowohl die klinische Symptomatik (Anzahl der Migränetage pro Monat) als auch Bereiche der exekutiven Funktionen sowie Amplituden und Habituation der contingent negative variation (CNV) gebessert bzw. normalisiert hat. Regelmäßiger Ausdauersport wurde in einer dreiarmligen Studie mit der Wirkung von Topiramaten bis zur individuell tolerierten Höchstdosis sowie einem Entspannungstraining verglichen. Es zeigte sich keine signifikante Differenz zwischen den Therapiearmen, jedoch reduzierte sich die Zahl der Kopfschmerzattacken in allen 3 Armen nur um weniger als eine Attacke im Monat. Nebenwirkungen wurden nur aus dem Behandlungsarm mit Topiramat berichtet (755). In einer quantitativen Metaanalyse (756) unter Einschluss von sechs RCT-Studien mit insgesamt 168 Patienten in Sportprogrammen (und 172 Kontrollen) ergab sich ein moderater Effekt für ein aerobes Training. Eine prospektive Kohortenstudie (757) mit 94 Patienten fand einen deutlicheren Effekt moderaten bis forcierten Ausdauertrainings an mindestens 3 Tagen in der Woche bei Migränepatienten mit medikamentöser Prophylaxe im Vergleich zu Patienten ohne medikamentöse Prophylaxe, mit der Empfehlung Ausdauersport als Ergänzung zu medikamentöser Prophylaxe einzusetzen. Eine RCT-Studie mit insgesamt 52 Migränepatienten, die zudem Kopfschmerzen vom Spannungstyp und Nackenschmerzen hatten (758), fand neben Verbesserung der Migräneparameter zudem Verbesserungen des Kopfschmerzes vom Spannungstyp und der Nackenschmerzen. Eslami et al. (759) fanden keinen Unterschied zwischen moderatem und forciertem Ausdauertraining auf Kopfschmerzhäufigkeit, -intensität und -dauer bei migränebetroffenen Frauen. In einer Querschnittstudie mit einer sportaffinen studentischen Stichprobe mit und ohne Migräne (760) scheint der positive Effekt von Sport (unterschiedlicher Art) bei Frauen ausgeprägter als bei Männern zu sein.

Generell scheint Bewegung mit positiven Effekten verbunden zu sein, Betroffene können durch Übungen mit geringer Belastung (z. B. Yoga) profitieren, wenn anstrengendere Übungen nicht vertragen werden. Bewegung und Ausdauersport sind mittlerweile als evidenzbasierte Empfehlung zu betrachten. Ein therapeutisches Gespräch über und die Motivation zu Bewegung und Ausdauersport kann Betroffene dazu bringen, mehr selbstgesteuerte Kontrolle über ihre Kopfschmerzen zu erleben. Diese Maßnahmen können in Verbindung mit anderen prophylaktischen Maßnahmen evtl. noch zusätzlichen Nutzen bringen (761, 762).

## 10.8 Akupunktur

### Empfehlung

- Die Überlegenheit einer klassischen Akupunktur gegenüber einer Scheinakupunktur bei der Prophylaxe der Migräne ist nach aktueller Studienlage widersprüchlich. Insgesamt zeigen sich moderate, unspezifische Effekte.

Akupunktur als eine Behandlungsmöglichkeit bei episodischer Migräne wurde seit Beginn der 2000er-Jahre in zunehmendem Ausmaß untersucht (763). Die daraus resultierenden systematischen Übersichtsarbeiten, Metaanalysen und Cochrane-Evaluationen erlauben mittlerweile Aussagen über die Wirksamkeit. Ein wichtiger Faktor ist die Wahl der Placebobedingung, wobei die Scheinakupunktur hierbei die beste Wahl ist. Bei diesem aktiven Placebo erfolgt eine Nadelung an Körperstellen, die nicht zur klassischen Akupunktur gezählt werden.

Während in einer Cochrane-Studie von 2009 noch keine Überlegenheit gegenüber einer Scheinakupunktur ausgewiesen werden konnte (764), zeigten sich in der Reevaluation 2016 Hinweise auf eine kleine Überlegenheit klassischer Akupunktur gegenüber einer Scheinakupunktur. Die darin betrachteten Studien deuten auf eine ähnlich wirksame Behandlung wie mit einer medikamentösen Prophylaxe hin (765). Zu einem gleichen Ergebnis kommen Fan und Kollegen in einer aktuellen Metaanalyse (766), die ebenfalls eine Überlegenheit gegenüber Scheinakupunktur in der Reduktion von Migräneattacken nach der Behandlung, aber auch zu Follow-up-Erhebungen ausweist, die Responderrate wies zu Follow-up-Erhebungen keinen Unterschied mehr auf. Die Wirkung der Akupunktur war vergleichbar mit medikamentöser Prophylaxe. Bezüglich des Auftretens von unerwünschten Ereignissen war die Akupunktur deutlich besser als die medikamentöse Prophylaxe. Eine Metaanalyse der Studien der Jahre 2010 bis 2019 (767) wies einen Effekt gegenüber keiner Behandlung und gegenüber westlicher Medizin (Pharmakotherapie) aus, nicht jedoch gegenüber Scheinakupunktur. Zu einem vergleichbaren Ergebnis kam die Metaanalyse von Yang et al. Bezüglich der menstruellen Migräne gibt es keine überzeugenden Hinweise (768).

Die geringe Qualität der Studien in der Übersicht von Ni et al. (drei Viertel mit „risk of bias“) ist allerdings ein limitierender Faktor für eindeutige Schlussfolgerungen. Ähnliche Aussagen zu einer effektiven Kopfschmerzreduktion, aber auch zu limitierenden Faktoren finden sich in den veröffentlichten Übersichtsarbeiten der letzten Jahre (254, 769–773).

Einen interessanten Aspekt bringen Liao et al. (774) ins Spiel, die geringere medizinische Ausgaben (775) und eine geringere Ängstlichkeit und Depressivität bei ca. 2000 Patienten fanden, die sich einer Akupunktur unterzogen, im Vergleich zu einer gleich großen Anzahl an vergleichbaren Patienten, die sich keiner Akupunktur unterzogen. Der Effekt auf die Ängstlichkeit und Depressivität war über einen Zeitraum von ungefähr 10 Jahren zu beobachten.

Bei der chronischen Migräne liegt eine Metaanalyse vor, die Akupunktur, Topiramat und Botulinumtoxin verglich (776). Akupunktur und Topiramat zeigten eine numerische Überlegenheit

gegenüber Botulinumtoxin, die jedoch nicht signifikant war. Topiramate hatte die meisten unerwünschten Ereignisse und Abbrecher.

## 10.9 Kälteanwendungen

Kältereize können von Patienten sowohl als Trigger von Migräneattacken als auch als schmerzlindernd empfunden werden. Akuttherapeutisch wurde in verschiedenen Studien eine lokale Kühlung des Kopfes und der Stirn als positiv empfunden (777). Placebokontrolliert lässt sich eine Wirksamkeit methodisch jedoch kaum überprüfen. Eine randomisiert-kontrollierte Studie verglich jedoch die kühlende Wirkung von Mentholölen, welche ebenfalls die transmembranären Kälterezeptoren TRPM8 aktivieren, auf Stirn und Schläfen in unterschiedlicher Konzentration und konnte eine Überlegenheit der höheren Konzentration im Vergleich zur niedrigeren Placebo-konzentration zeigen (778, 779).

## 10.10 Trinkverhalten

### Empfehlung

- Eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr von mindestens 1,5 Liter/Tag wird empfohlen.
- Eine Dehydrierung sollte vermieden werden.

Eine zu geringe Flüssigkeitszufuhr sollte vermieden werden, um einen Dehydrierungskopfschmerz zu vermeiden. Eine erhöhte Flüssigkeitszufuhr wird im Volksmund oft als Hausmittel gegen Kopfschmerzen angeraten. Allerdings konnten in einer randomisiert-kontrollierten Studie keine Veränderungen der Kopfschmerzfrequenz bei Migränepatienten durch eine regelmäßige, verstärkte Flüssigkeitszufuhr nachgewiesen werden (780). Koffeinhaltige Getränke wurden sowohl als Auslöser als auch als therapeutische Option akuter Kopfschmerzattacken beschrieben. Insbesondere für die Kombination von Koffein und Schmerzmitteln gibt es positive Hinweise für deren Wirksamkeit, allerdings sollte bei Migränepatienten auf eine Limitation von Koffein auf 200 mg täglich geachtet werden, um chronifizierende Effekte zu vermeiden (781).

## 10.11 Verfahren ohne Wirksamkeit

Es gibt eine Reihe an weiteren Ansätzen, bei denen keine Wirkung nachgewiesen werden konnte bzw. selbst bei vereinzelt vorliegenden positiven Befunden die Studienlänge unklar ist, weil beispielsweise groß angelegte und methodisch hochqualitative Studien fehlen. Diese sollen der Vollständigkeit hier kurz aufgezählt werden.

### 10.11.1 Piercing

In den letzten Jahren werden insbesondere in Social-Media-Plattformen sog. Daith Piercings zur Therapie der Migräne angepriesen. Dabei wird ein Piercing im Bereich des Ohrknorpels (Tragus) gesetzt, vergleichbar mit einem der zur Migränebehandlung verwendeten Akupunkturpunkte. Eine

nachvollziehbare pathophysiologische Grundlage fehlt; aussagekräftige randomisiert-kontrollierte Studien sind nicht verfügbar. Aufgrund möglicher gesundheitlicher Risiken wie lokale Infektionen (Perichondritis) ist bei der aktuellen Datenlage von der Anwendung von Ohrpiercing in der Migränebehandlung abzuraten.

### 10.11.2 Homöopathie

Eine therapeutische Wirkung von Homöopathie bei Migräne konnte in bisherigen Studien nicht nachgewiesen werden. Es gibt keine Effekte über den Placeboeffekt hinaus (782, 783). Aus gesundheitsökonomischem Aspekt ist in diesem Zusammenhang kritisch anzumerken, dass die Behandlungskosten für Homöopathie diejenigen für schulmedizinische Regelversorgung deutlich übersteigen (784, 785).

## 11 Diäten und Nahrungsergänzungstoffe

### Empfehlungen

- Nahrungsergänzungstoffe und Probiotika sind in der Prophylaxe der Migräne nicht wirksam.
- Zuckerarme, fettarme und ketogene Diäten sind möglicherweise wirksam.

### 11.1 Nahrungsergänzungstoffe

Außer mit Riboflavin, Magnesium und Q10 wurden auch andere kleinere Studien mit natürlichen Substanzen durchgeführt. Die Wirksamkeit ist jedoch weniger deutlich gesichert. Mit Vitamin B12 wurde eine offene Studie mit 20 Patienten durchgeführt (786). 1 mg Hydroxycobalamin wurde intranasal über 3 Monate verabreicht. Bei 10 von 19 Patienten wurde eine Verringerung der Migräneanfallshäufigkeit um  $\geq 50\%$  beobachtet (53% Responder). Zum Nachweis der Wirksamkeit von Vitamin B12 ist das offene Studiendesign allerdings nicht geeignet und die Anzahl der Patienten zu gering. Vitamin D wurde zusammen mit Simvastatin in einer placebokontrollierten, randomisierten Doppelblindstudie bei 57 Erwachsenen mit episodischer Migräne untersucht (549). Die Teilnehmer erhielten über 24 Wochen zweimal täglich 20 mg Simvastatin plus zweimal täglich 1000 IU Vitamin D3. Im Vergleich zu Placebo zeigte Simvastatin plus Vitamin D3 eine stärkere Abnahme der Anzahl der Migränetage vom Basiszeitraum bis zu den Interventionswochen 1 bis 12: eine Änderung von  $-8,0$  Tagen in der aktiven Behandlungsgruppe gegenüber  $+1,0$  Tagen in der Placebogruppe,  $p < 0,001$ . Die potenzielle Wirkung von Vitamin D3 allein auf die Migräne lässt sich aufgrund der Kombination mit Simvastatin nicht beurteilen. Im klinischen Alltag ließ sich allerdings das Ergebnis dieser Studie nicht bestätigen. Mit Acetyl-1-Carnitin wurde bei episodischer Migräne eine monozentrische, randomisierte, dreifach blinde, placebokontrollierte Cross-over-Studie durchgeführt (787). Über 12 Wochen wurde 3 g Acetyl-1-Carnitin oder Placebo verabreicht. In dieser



Studie wurden keine Unterschiede in den Kopfschmerzergebnissen zwischen Acetyl-L-Carnitin und Placebo gefunden. Wagner beschreibt eine Studie mit mehrfach ungesättigten Fettsäuren bei 168 Patienten über einen Zeitraum von 6 Monaten in einer offenen unkontrollierten Studie (788). Bei 129 für die Studie verfügbaren Patienten zeigten 86 % eine Verringerung der Schwere, Häufigkeit und Dauer von Migräneattacken. In einer kontrollierten Doppelblindstudie aus Brasilien wurden 60 Patienten mit chronischer Migräne prophylaktisch mit Amitriptylin und Omega-3-Fettsäuren oder Amitriptylin und Placebo über 60 Tage behandelt (789). Bei 67 % (18/27) der Patienten unter Amitriptylin + Omega-3-Fettsäuren verringerte sich die Anzahl der Tage mit Kopfschmerzen um mehr als 80,0 % pro Monat, während in der Kontrollgruppe die gleiche Verbesserung bei 33,3 % auftrat (8/24) von Patienten ( $p = 0,036$ ). In einer doppelblinden Studie erhielten 196 Patienten über 16 Wochen Placebo oder 6 g Omega-3-Fettsäuren pro Tag (790). Der primäre Endpunkt, die Anzahl der Migräneattacken pro Monat, war zwischen Verum und Placebo nicht unterschiedlich.

## 11.2 Probiotika

Die Bedeutung des Mikrobioms für die Gesundheit und seine physiologische Rolle bei einer Vielzahl von Erkrankungen und Dysfunktionen wird derzeit intensiv erforscht (791). Auch zur Migräneprophylaxe wurden Probiotika untersucht. Die Anzahl der Studien ist jedoch sehr klein und zwei aktuelle Übersichtsarbeiten fanden keinen Beleg für deren Wirksamkeit. In der ersten Übersichtsarbeit konnten lediglich 2 Studien analysiert werden. Aufgrund methodischer Unterschiede war eine Metaanalyse nicht möglich. In einer Studie wurde keine signifikante Änderung der Migränezfrequenz und -intensität festgestellt, während in der zweiten Studie hochsignifikante Verbesserungen festgestellt wurden (792). In der anderen Übersichtsarbeit wurden 3 randomisierte kontrollierte Studien mit 179 Patienten eingeschlossen. Eine probiotische Supplementation hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Häufigkeit und die Schwere der Migräneattacken mit signifikanter Heterogenität zwischen den Studien ( $I^2 = 98 \%$ ,  $p < 0,001$ ) (793).

## 11.3 Diäten

Bei den Studien zum Einfluss von Nahrungsmitteln auf die Migräne muss unterschieden werden zwischen der Vermeidung von identifizierten oder vermeintlichen Triggern von Migräneattacken und der Umstellung der Ernährung. Die meisten Patienten, bei denen bestimmte Getränke oder Nahrungsmittel eine Rolle als Migränetrigger spielen, haben diese bereits identifiziert und vermeiden sie üblicherweise. In einer systematischen Literaturübersicht wurden 43 Studien identifiziert, die die Rolle von Diäten und Ernährung bei der Migräne untersuchten (794). Dabei gab es 20 Studien zu Triggerfaktoren der Migräne. Der wichtigste ist Alkohol und hier insbesondere Rotwein.

12 Studien untersuchten spezifische Diäten. In diesen Studien wurde ein positiver Effekt auf verschiedene Parameter der Migräne gefunden für Diäten mit einem geringen Zuckeranteil, Diäten mit geringem Gehalt an Lipiden, eine vegane Diät mit geringem Fettanteil, die ketogene Diät und die DASH-Diät mit einem hohen Anteil von Früchten, Gemüse, Geflügel, Fisch und Nüssen. Insgesamt 4 Studien untersuchten Diäten mit Elimination von vermeintlichen Allergenen im Rahmen der Ernährung, basierend auf einer IgG-Eliminationsdiät. Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. sieht allerdings keine wissenschaftliche Grundlage für dieses Vorgehen (795).

Tabelle 15: Studien zu Diäten in der Migräneprophylaxe

Zahl	Zitat	Intervention und Design	Ergebnis
n = 350	(796)	zuckerarme Diät versus medikamentöser Migräneprophylaxe, RCT	Reduktion der Attackenfrequenz in beiden Therapiegruppen um 3–4 Tage pro Monat
n = 83	(797)	fettarme Diät gegen normale Ernährung, cross-over	signifikante Reduktion der Migränetage pro Monat (–6,8 versus –2,9)
n = 42	(798)	vegane Diät, low fat versus Placebo, cross-over	kein Effekt auf die Kopfschmerztage
n = 96	(799)	ketogene Diät versus Low-caloric-Diät, cross-over	nach 6 Monaten kein Unterschied in der Attackenfrequenz und Kopfschmerztagen
n = 35	(800)	ketogene Diät versus Kontrolle bei übergewichtigen Frauen, RCT	signifikante Reduktion der Migränetage

RCT = randomisierte kontrollierte Studie

Insgesamt ist die wissenschaftliche Evidenz für spezielle Diäten oder Ernährung zur Migräneprophylaxe schwach (794, 801).

## 12 Smartphone-Applikationen (Apps) und telemedizinische Angebote für Migräne

### Empfehlungen

- Smartphone-Applikationen und telemedizinische Angebote können Diagnostik und Therapie der Migräne unterstützen.
- Sie können den Verlauf von Migräne und Kopfschmerzen dokumentieren und so die Verlaufs- und Erfolgskontrolle unterstützen.
- Informationstools können Wissen und verhaltenstherapeutische Optionen vermitteln.
- Internetbasierte Angebote und Apps können hilfreich sein, wenn zeitliche bzw. örtliche Gegebenheiten (z. B. Pandemie, ländliche Gegenden, lange Wartezeiten) eine persönliche Versorgung erschweren.
- Für die Auswahl von Apps in der Migräne- und Kopfschmerztherapie sollten Mindestkriterien erfüllt sein.
- Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien zur klinischen Effektivität bzw. Verbesserung der Versorgungsqualität liegen derzeit nicht vor.

Internetbasierte Angebote und digital unterstützte Angebote für die Diagnose und Therapie von Migräne werden seit den 1990er-Jahren eingesetzt und wissenschaftlich untersucht (698, 710, 802). Durch Einführung der Betriebssysteme iOS im Jahre 2007 und Android im Jahre 2008 wurden umfangreiche Computer-Funktionalitäten und Konnektivitäten auch auf mobilen Geräten möglich. Für diese wurde eine Vielzahl von Smartphone-Applikationen (Apps) für den Gesundheitsbereich im Allgemeinen wie auch für den Schmerz- und Kopfschmerzbereich im Speziellen entwickelt (710, 803). Sie bieten für Betroffene und Behandelnde mannigfaltige neue Möglichkeiten. Sie können den Verlauf von Migräne und Kopfschmerzen dokumentieren und so die Verlaufs- und Erfolgskontrolle unterstützen (710, 711, 804–807). Informationstools können Wissen und verhaltenstherapeutische Optionen vermitteln (705, 710, 802, 808). Eine besonders für die Forschung interessante Funktion ist die digitale Erfassung von Daten in anonymisierter Form, die für wissenschaftliche Analysen genutzt werden können (710, 807). Apps erlauben darüber hinaus innovative Elemente der Digitalisierung wie z. B. Chatbots, soziale Vernetzung z. B. durch digitale Selbsthilfegruppen oder Psychoedukation durch Videos und Animationen (710, 711, 802, 807, 808). Apps können zudem auch hilfreich sein, wenn zeitliche bzw. örtliche Gegebenheiten (z. B. Pandemie, ländliche Gegenden, lange Wartezeiten) eine persönliche Versorgung erschweren (806, 809).

Mobile Softwareapplikationen wurden bereits früh zur Verlaufs- und Erfolgskontrolle im Rahmen der Schmerz- und Kopfschmerztherapie eingesetzt (810–813). Sie haben eine Reihe von Vorteilen gegenüber der Papierdokumentation. Das Smartphone wird in der Regel ständig bei sich geführt. Es ist das zentrale Kommunikationsgerät bei über 88 % der Bevölkerung. Die Dokumentation des Kopfschmerzphänotyps und des Kopfschmerzverlaufs über die Zeit hinweg kann prospektiv unmittelbar erfolgen. Algorithmen können die Kopfschmerzattacken auf Grundlage der Kriterien der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft klassifizieren (814). Die Verlaufsp Parameter können direkt in die App eingetragen und ausgewertet werden. Aktuelle Informationen über Umgebungsvariablen wie z. B. Lufttemperatur, Luftdruck und Aufenthaltsort können digital hinzugefügt werden. Aus diesen mannigfaltigen Daten kann das Smartphone übersichtliche Auswertungen und Berichte generieren. In der ärztlichen Sprechstunde können diese unmittelbar für Therapieentscheidungen herangezogen werden. Medikamentenübergebrauch, die Wirksamkeit der vorbeugenden Medikation, der Attackentherapie und andere Verlaufsmuster können direkt evaluiert werden und für die weitere Behandlung als Grundlage dienen (815). Die Verlaufs- und Erfolgskontrolle mit Smartphone-Applikationen hat sich in wissenschaftlichen Studien als zuverlässiger gegenüber Papiertagebüchern erwiesen. Sie zeigen eine höhere Compliance im Vergleich zu Papiertagebüchern (816), die Compliance-Rate für elektronische Tagebücher beträgt 94 %, während sie für Papiertagebücher nur 11 % umfasst (817).

Internetbasierte Angebote und Apps sind begleitende Medien, um diagnostische Informationen zu aggregieren und therapeutische Elemente zu unterstützen (705). Sie können jedoch nicht den Kontakt zu therapeutischem Fachpersonal ersetzen (818). Eine besondere Herausforderung stellt allerdings die Vielzahl an verfügbaren Apps mit teilweise niedriger und nicht leitliniengerechter Qualität dar. Der Zugang zu den App-Stores ist für Anbieter medizinischer Inhalte fachlich nicht reguliert. Die Anwendungen können auch ohne medizinische Expertise in den App-Stores verfügbar gemacht werden. Die gesetzlichen Krankenkassen übernehmen nach dem Digitale-Versorgung-

Gesetz (DVG) die Kosten für digitale Gesundheitsanwendungen, wenn sie im DiGA-Verzeichnis des BfARM gelistet sind und ärztlich verordnet werden. Dazu müssen Datenschutz, Informationssicherheit, Effektivität und/oder ein positiver Effekt auf die Patientenversorgung belegt werden. Dies bedeutet jedoch im Umkehrschluss nicht, dass Apps ohne Auflistung im DiGa-Verzeichnis (wie z. B. von wissenschaftlichen Gesellschaften o. a.) diese Voraussetzungen nicht erfüllen.

Für die Schweiz wurde ein einheitlicher Kriterienkatalog erstellt (819), um Nutzer im Nutzungsentscheidungsprozess zu unterstützen (Stellungnahme vom 20.11.2019). Es wurden neun übergeordnete Kriterien als Basis einer Selbstdeklaration von Gesundheits-Apps abgeleitet: I. Transparenz, II. Zweckmäßigkeit, III. Risikoangemessenheit, IV. Ethische Unbedenklichkeit, V. Rechtskonformität, VI. Inhaltliche Validität, VII. Technische Angemessenheit, VIII. Gebrauchstauglichkeit und IX. Ressourceneffizienz. Aktuell gibt es keine Standards für die Bewertung und Auswahl von Apps in der Migräne- und Kopfschmerztherapie. Nachfolgend werden daher Mindestkriterien aufgelistet, welche die Apps aus Sicht der Autoren weiterhin erfüllen sollten.

- Die App sollte mit klinischer und/oder wissenschaftlicher Kopfschmerzexpertise entwickelt worden sein. Das Autorenteam sollte wissenschaftlich in der Versorgung von Kopfschmerzen ausgewiesen sein.
- Die therapeutischen Empfehlungen der App sollten sich an veröffentlichten wissenschaftlichen Leitlinien orientieren.
- Das Interesse der Anbieter an der Entwicklung der App sollte deklariert sein.
- Die Tragung der Entwicklungskosten sollte transparent sein.
- Die Voraussetzungen der Datenschutzgrundverordnung sollten erfüllt sein.
- Die erhobenen Kopfschmerzparameter sollten auf der Grundlage der aktuellen Klassifikation der International Headache Society erfasst werden.
- Die App sollte nach wissenschaftlichen Kriterien hinsichtlich ihrer Effektivität und/oder Verbesserung der Versorgungsqualität evaluiert werden

Viele Apps sind als digitale Kopfschmerztagebücher konzipiert. Es gibt allerdings auch Angebote, die zusätzlich therapeutische Ansätze (d. h. Edukation, Entspannung, Elemente der kognitiven Verhaltenstherapie) enthalten. Ein solcher Ansatz wurde z. B. von der Gruppe um Sorbi und Kollegen (820, 821) in einer randomisiert-kontrollierten Studie mit 368 Patienten mit häufiger episodischer Migräne untersucht. In der Experimentalgruppe konnte im Vergleich zur Kontrollgruppe zwar keine unmittelbare Verbesserung der Kopfschmerzfrequenz nachgewiesen werden, allerdings führte die Intervention zu einer Verbesserung von Selbstwirksamkeit und Attacken-Management der Patienten.

Aus mehreren kleineren randomisiert-kontrollierten Studien und Feasibility-Studien lassen sich – zumindest für die wissenschaftlich entwickelten Apps – weitere Schlussfolgerungen ziehen (vgl. auch Tabelle 16). Studien weisen darauf hin, dass eine häufigere Nutzung der jeweiligen App mit besseren Effekten einhergeht (710, 711, 725), was insbesondere bzgl. Adhärenz berücksichtigt werden sollte.

Größere randomisiert-kontrollierte Studien sind für die Bewertung von Kopfschmerz-Apps mit therapeutischen Modulen notwendig (822) und werden gerade durchgeführt (805, 823).

Es gibt mittlerweile eine ganze Reihe von Apps (z. B. aus dem amerikanischen Raum „N1-Headache“ [Curelator] und „Migraine Buddy“), wobei im deutschen Raum insbesondere die nachfolgend dargestellte „Migräne-App“ und die App „M-sense Migräne“ genutzt werden (804). Die „Migräne-App“ dokumentiert den Verlauf von Migräne und Kopfschmerzen mit aktiver Dateneingabe. Sie meldet aggregierte Informationen aus dem Datensatz zurück und unterstützt so Patienten und betreuende Ärzte in der Verlaufs- und Erfolgskontrolle, bei der Einhaltung von Therapieregeln sowie bei der Therapieanpassung. Die „Migräne-App“ enthält Report-, Informations-, Therapie- und Selbsthilfe-Tools. Die „Migräne-App“ ist über einen Versorgungsvertrag nach § 140a ff SGB V zur integrierten Versorgung von Migräne und Kopfschmerzen in die ärztliche Behandlung und Therapie im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung vertraglich integriert (824–826). Göbel et al. (710) untersuchten in einer standardisierten Befragung den Einsatz der „Migräne-App“ in der Versorgung von 1464 Migräne- und Kopfschmerzpatienten. Die Einbindung der „Migräne-App“ in das aktive Versorgungsgeschehen zeigte eine Förderung der Therapietreue und eine Reduktion von Komplikationen wie dem Medikamentenübergebrauchs-Kopfschmerz. Verglichen mit der Zeit vor Anwendung der App, kam es zu einer signifikanten Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage (von 13,3 auf 10,0) sowie Akutmedikationstage (von 7,6 auf 6,8).

Die App „M-sense Migräne“ kombiniert ein digitales, interaktives Kopfschmerztagebuch mit nicht medikamentösen Therapiemethoden wie Entspannungsverfahren, Ausdauersportprogrammen, physiotherapeutischen Übungen und Patientenedukation. Zusätzlich hilft eine Triggeranalyse, mögliche Auslöser für Migräneattacken zu identifizieren. Eine Datenauswertung an über 1500 Betroffenen konnte zeigen, dass die Nutzung der Grundfunktionen (Tagebuchfunktion und Triggeranalyse) mit einer signifikanten Reduktion der monatlichen Kopfschmerz- (von 9,4 auf 6,4) und Medikamenteneinnahmetage (5,4 auf 4,3) assoziiert ist (827). „M-sense“ war im DiGA-Verzeichnis des BfArM gelistet, allerdings hat der Hersteller die App im Mai 2022 aus dem Verzeichnis zurückgezogen, sodass diese nicht mehr auf Rezept verordnet werden kann. Die Ergebnisse der beiden randomisiert-kontrollierten Studien (EMMA und SMARTGEM), die die Effektivität der App in unterschiedlichen Konstellationen untersucht haben, waren zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Leitlinie noch nicht veröffentlicht.

Auf Initiative der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft wurde eine App für die Verlaufsüberwachung von Migräne entwickelt und für Android- und Apple-Nutzer bereitgestellt. Die DMKG-App basiert auf dem DMKG-Kopfschmerzkalender, der relevante Informationen für den Behandler in übersichtlicher Form erfasst und zusammenstellt (807). Es besteht die Möglichkeit einer digitalen Verknüpfung zur Registerstudie der DMKG, der die Patienten unabhängig von der App-Nutzung zustimmen können. Über ein Online-Interface werden Inhalte des App-Kalenders direkt in die digitale Patientenakte der teilnehmenden Kopfschmerzzentren übertragen und vereinfachen so die Informationsweitergabe an den behandelnden Arzt.

Zum jetzigen Zeitpunkt sind keine Ergebnisse von randomisierten kontrollierten Studien zu diesen Apps publiziert, sodass keine abschließende Aussage zum Evidenzgrad getroffen werden kann.

Relevant wird zukünftig auch sein, ob digitale Anwendungen neben einer möglichen klinischen Effektivität auch zu einer Struktur- und Verfahrensverbesserung führen und hierdurch zu einer Verbesserung der Versorgungsqualität beitragen können.

### Weitere digitale Therapieoptionen und Telemedizin

Viele der Studien, die in der Leitlinie „Entspannungsverfahren und verhaltenstherapeutische Interventionen zur Behandlung der Migräne“ (705) unter dem Punkt Edukation/Beratung genannt werden, sind onlinebasierte Angebote. Diese wurden mit einem hohen Evidenzgrad bewertet, sodass insbesondere für den Bereich Edukation onlinebasierte Angebote niederschwellig bereitgestellt und genutzt werden können. Thakur et al. (828) konnten beispielsweise bei 95 Personen mit Migräne und komorbider Depression zeigen, dass ein kurzes einstündiges Online-Edukationsvideo zu vermehrtem Wissen über Migräne und besserem Selbstmanagement beitragen, gleichzeitig aber auch depressive Symptome positiv beeinflussen kann.

Insbesondere im Rahmen der COVID-19-Pandemie erfuhren onlinebasierte Formate in der Patientenversorgung zuletzt verstärkte Aufmerksamkeit. Aufgrund der Besonderheit eines hohen Stellenwerts von anamnestischen Angaben in der Evaluation des Krankheitsverlaufs von Kopfschmerzpatienten scheint Telemedizin für die Langzeitbetreuung von Migräne besonders geeignet. Sie ermöglicht eine höhere Flexibilität zur Wahrnehmung von Terminen seitens der Patienten und eignet sich besonders für ländliche Regionen oder in Pandemielagen. Eine kleinere randomisiert-kontrollierte Studie fand keinen Unterschied für den Krankheitsverlauf von Migränapatienten mit telemedizinischer Behandlungsüberwachung gegenüber Vor-Ort-Terminen. Allerdings wurde der Komfort von telemedizinischen Terminen von den Patienten höher bewertet, auch Visitenzeiten konnten verkürzt werden (829).

**Tabelle 16: Übersicht über randomisiert-kontrollierte Studien zu App- bzw. onlinebasierten Entspannungstechniken bei Migräne seit 2018**

Studie	Stichprobe	Ergebnis
(725)	Migräne (n = 139), 77 erhielten die „RELAXaHEAD“-App mit PMR-Modul, 62 ohne PMR-Modul	Gruppe mit PMR-Modul zeigte einen größeren, allerdings statistisch nicht signifikanten Rückgang im MIDAS-Wert (-8,7 vs. -22,7, p = .10, Cohen's d = 0,38)
(737)	Migräne (n = 52), 26 erhielten Herzratenvariabilität-Biofeedback (App „HeartMath“), 26 in Wartekontrollliste	kein Unterschied in Lebensqualität zwischen Gruppen; Nutzer mit häufiger Anwendung zeigten signifikant bessere Veränderung der Lebensqualität, Nutzer mit geringer Anwendung nicht
(830)	Migräne (n = 40), 22 erhielten im Rahmen einer onlinebasierten Hypnosetherapie Hypnose-MP3s, 18 in Wartekontrollliste	Gruppe mit Hypnose-MP3s zeigte im Vergleich zu Wartegruppe einen signifikant größeren Rückgang in Schmerzkataphorsierung, kopfschmerzbezogener Beeinträchtigung sowie in der Dauer der Migräneattacke

## 13 Besonderheiten für Österreich und die Schweiz

### 13.1 Besonderheiten für Österreich, prophylaktische Therapie der Migräne

Die monoklonalen CGRP-Antikörper Eptinezumab, Erenumab, Fremanezumab und Galcanezumab sind in Österreich zugelassen und in der sogenannten grünen Box hinsichtlich Erstattung, was bedeutet, dass sie frei verordnet werden können, jedoch mit gewissen Auflagen:

- Die erste Verordnung muss durch eine Fachärztin/einen Facharzt für Neurologie erfolgen.
- Patienten müssen mindesten 4 Migränetage pro Monat nachweisen.
- Patienten müssen mindestens 3 der herkömmlichen prophylaktischen Substanzen eingenommen haben, die entweder unzureichend gewirkt haben oder bei denen die Therapie wegen Nebenwirkungen abgebrochen werden musste oder aber es bestehen Kontraindikationen oder Warnhinweise gegen die Verordnung; eine vorgeschriebene Therapiedauer oder Dosierung existiert nicht.
- Nach 3 Monaten muss durch eine Fachärztin/einen Facharzt für Neurologie der Therapieerfolg evaluiert werden, eine durchgehende Dokumentation in Form eines Kopfschmerztagebuchs muss belegbar sein, weitere Kontrollen sollen in regelmäßigen Abständen erfolgen.
- Nach 12 Monaten Therapiedauer kann ein Absetzen/Pausieren erwogen werden.
- Ein Wiederbeginn ist nach den Auflagen laut Regelttext möglich, ebenso ein Wechsel auf einen anderen monoklonalen CGRP-Antikörper nach einer Therapiepause.

Eptinezumab ist in Österreich zugelassen, es gibt jedoch derzeit noch kein Reglement für die Erstattung.

#### Ditane:

Lasmiditan als Vertreter der 5-HT-1F Rezeptor-Agonisten ist seit 18.08.2022 in Österreich unter dem Handelsnamen Rayvow<sup>®</sup> zugelassen, es gibt jedoch für die Verordnung keine Erstattung der österreichischen Gesundheitskassen, die Substanz kann aber über Einholen einer chefärztlichen Bewilligung oder Selbstzahlung rezeptiert werden.

#### Gepante:

Rimegepant ist mittlerweile in Österreich zugelassen, es gibt jedoch keine Erstattung der österreichischen Gesundheitskassen.

Phenazon ist in Österreich nicht erhältlich.

### 13.2 Besonderheiten für die Schweiz

Zur Behandlung der episodischen und chronischen Migräne sind in der Schweiz als nicht migränespezifische Prophylaktika zugelassen: Amitriptylin (trizyklisches Antidepressivum), Topiramamat (Antikonvulsivum), Metoprolol und Propranolol (Betablocker) und Flunarizin (Kalziumantagonist).

OnabotulinumtoxinA ist zur Behandlung der chronischen Migräne nicht zugelassen, wird aber zumindest teilweise von vielen Krankenkassen erstattet.

Als migränespezifische Medikamente sind die monoklonalen Antikörper gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor Erenumab, Galcanezumab, Fremanezumab und Eptinezumab zugelassen. Nach Beschluss des Bundesamts für Gesundheit (BAG) unterliegt ihr Einsatz strengen Limitationen, u. a. muss eine durchschnittliche Anzahl monatlicher Migränetage von mindestens 8 bestehen und es muss nachgewiesen werden, dass die Patienten auf mindestens 2 prophylaktische Therapien mit einem Betablocker, Kalziumantagonisten oder Antikonvulsivum unzureichend angesprochen haben, diese nicht vertragen wurden oder gegen deren Einnahme Kontraindikationen oder Warnhinweise bestehen (Details sind zu entnehmen in den Therapieempfehlungen der Schweizerischen Kopfwegesellschaft, abrufbar auf <https://www.headache.ch/>, oder in der BAG-Spezialitätenliste <https://www.spezialitaetenliste.ch/>). Gepante und Ditane sind in der Schweiz nicht zugelassen. Der Lasmiditan-Hersteller Eli Lilly hat im Januar 2021 ein Zulassungsgesuch bei der schweizerischen Zulassungs- und Aufsichtsbehörde für Arzneimittel und Medizinprodukte (Swissmedic) gestellt, das noch hängig ist (Stand Juni 2022).

Bei den nicht invasiven Stimulationsverfahren ist das Cefaly Gerät (Cefaly® Technology Sprl, Herstal, Belgien) zur akuten und prophylaktischen Migränebehandlung zugelassen.

## 14 Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie entstand ohne Finanzierung durch Dritte.

## 15 Methodik der Leitlinienerstellung

Die DGN und die DMKG nominierten Autoren für die Leitlinie. Jeder der Autoren war für die Aktualisierung eines zugewiesenen Abschnitts der Leitlinie zuständig. Zu diesem Zweck wurde jeweils eine Recherche der Literatur der letzten 4 Jahre durchgeführt.

Die erste Gesamtversion wurde dann in einem iterativen Delphi-Verfahren insgesamt 4-mal an alle Autoren mit der Bitte um Korrektur und Ergänzung geschickt. Die Abstimmung über die Empfehlungen erfolgte in 2 ZOOM Konferenzen im September 2022.

Die Endversion der Leitlinie wurde im November 2022 von den beteiligten Autoren verabschiedet.

Diese Leitlinie wurde von der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) sowie von den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften verabschiedet.



## 16 Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Alle Mitwirkenden an der Leitlinie haben ihre Interessenerklärungen (AWMF-Formular, Stand 2018, zur Erklärung von Interessen im Rahmen von Leitlinienvorhaben) vollständig ausgefüllt beim Koordinator (HCD) bzw. beim Editorial Office Leitlinien der DGN vor Beginn der Texterstellung eingereicht. Die Bewertung der Interessenerklärungen auf thematischen Bezug zur Leitlinie erfolgte durch die KoordinatorInnen Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, PD Dr. Stefanie Förderreuther und Prof. Dr. Peter Kropp, deren Interessen wurden von einem anonym arbeitenden, unabhängigen und sachkundigen Interessenkonfliktbeauftragten der DGN bewertet.

Die Angaben wurden im Hinblick auf einen vorliegenden thematischen Bezug, thematische Relevanz, Art und Intensität der Beziehung sowie auf die Höhe der Bezüge durchgesehen.

Als *geringer* Interessenkonflikt wurden gewertet: Vortrags- und Autorentätigkeiten zu Produkten der Pharmaindustrie oder Drittmittel aus staatlicher Förderung, welche in der LL empfohlen werden.

Als *moderater* Interessenkonflikt wurden gewertet: Ad-Board-, Berater- und Gutachter-Interessen zu Produkten der Pharmaindustrie, die in der LL besprochen werden. Des Weiteren Industrie -Drittmittel in verantwortlicher Position, welche in der LL empfohlen werden.

Als *hoher* Interessenkonflikt wurden gewertet: Eigentümerinteressen; Besitz von Geschäftsanteilen; Patentbesitz aus Verfahren oder Produkten mit Bezug zur LL; verwandtschaftliche Beziehungen zu einer Firma, die ein Produkt vermarktet, welches in der LL behandelt wird. Dies war bei keinem der Mitwirkenden der Fall.

### Ergebnisse

Das Redaktionskomitee umfasst 28 Mitglieder, davon 3 federführende AutorInnen.

Von der Gesamtgruppe sind 11 Mitglieder frei von Interessenkonflikten (IKs) oder besitzen lediglich geringe thematisch relevante Interessenkonflikte.

17 Mitglieder erhielten persönliche Zuwendungen mit Bezug zur Leitlinie hinsichtlich monoklonaler Antikörper gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor sowie medikamentöser Therapie (OnabotulinumtoxinA, Triptane, Sumatriptan, Fremanezumab, Lasmiditan). Dies wurde als „moderat“ bewertet. Diese Autoren und Autorinnen haben an der betreffenden Thematik nicht mitgearbeitet und sich bei der abschließenden Delphi-Runde dazu enthalten. Drei der Autoren waren an der Erstellung des Leitlinientextes nicht direkt beteiligt und übernahmen die Korrektur und redaktionelle Überarbeitung der Endversion.

Die Koordinatorin Frau Förderreuther (moderate IKs) wurde durch zwei Koordinatoren mit nur geringen IKs ausgeglichen (Diener, Kropp).

Um die 50%-Regel der DGN einzuhalten, wurde ein Interessenausgleich gewährleistet, indem kapitelweise Autoren und Autorinnen mit moderaten IKs durch Mitwirkende ohne oder nur mit

geringen IKs ausgeglichen wurden. Dies betrifft die Kapitel zu den monoklonalen Antikörpern und zu OnabotulinumtoxinA.

Die dargelegten Interessen der Beteiligten sowie deren Bewertung sind aus Gründen der Transparenz in der tabellarischen Zusammenfassung (siehe im Anhang) aufgeführt.

## Literatur

1. Sacco S, Amin FM, Ashina M, Bendtsen L, Deligianni CI, Gil-Gouveia R, et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention – 2022 update. *The Journal of Headache and Pain*. 2022;23(1):67.
2. Diener H-C, Gaul C, Kropp P, et al. Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1-Leitlinie [<https://www.dgn.org/leitlinien>]. Deutsche Gesellschaft für Neurologie; 2018 [
3. Kropp P, Meyer B, Dresler T, Fritsche G, Gaul C, Niederberger U, et al. Entspannungsverfahren und verhaltenstherapeutische Interventionen zur Behandlung der Migräne. Leitlinie der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft. *Schmerz*. 2017;31(5):433-47.
4. Ailani J, Burch RC, Robbins MS, Society tBoDotAH. The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2021;61(7):1021-39.
5. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Pharmacological management of migraine. <http://www.sign.ac.uk>. 2018.
6. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders ICHD-3, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211.
7. Riesco N, Perez-Alvarez AI, Verano L, Garcia-Cabo C, Martinez-Ramos J, Sanchez-Lozano P, et al. Prevalence of cranial autonomic parasympathetic symptoms in chronic migraine: Usefulness of a new scale. *Cephalalgia*. 2016;36(4):346-50.
8. Maytal J, Young M, Shechter A, Lipton RB. Pediatric migraine and the International Headache Society (IHS) criteria. *Neurology*. 1997;48:602-7.
9. Lagman-Bartolome AM, Lay C. Pediatric migraine variants: a review of epidemiology, diagnosis, treatment, and outcome. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015;15(6):34.
10. Ashina M, Katsarava Z, Do TP, Buse DC, Pozo-Rosich P, Özge A, et al. Migraine: epidemiology and systems of care. *The Lancet*. 2021.
11. Yoon MS, Katsarava Z, Obermann M, Fritsche G, Oezuyurt M, Kaesewinkel K, et al. Prevalence of primary headaches in Germany: results of the German Headache Consortium Study. *J Headache Pain*. 2012;13(3):215-23.
12. Khil L, Pfaffenrath V, Straube A, Evers S, Berger K. Incidence of migraine and tension-type headache in three different populations at risk within the German DMKG headache study. *Cephalalgia*. 2012;32(4):328-36.
13. Straube A, Heinen F, Ebinger F, von Kries R. Headache in school children: prevalence and risk factors. *Dtsch Arztebl Int*. 2013;110(48):811-8.
14. Abu-Arafeh I, Razak S, Sivaraman B, Graham C. Prevalence of headache and migraine in children and adolescents: a systematic review of population-based studies. *Dev Med Child Neurol*. 2010;52(12):1088-97.
15. Rosenberg JH, Silberstein SD. The headache of SAH responds to sumatriptan. *Headache*. 2005;45(5):597-8.
16. Thorlund K, Mills EJ, Wu P, Ramos E, Chatterjee A, Druyts E, et al. Comparative efficacy of triptans for the abortive treatment of migraine: A multiple treatment comparison meta-analysis. *Cephalalgia*. 2014;34(4):258-67.
17. Cameron C, Kelly S, Hsieh SC, Murphy M, Chen L, Kotb A, et al. Triptans in the Acute Treatment of Migraine: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Headache*. 2015;55 Suppl 4:221-35.
18. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT<sub>1B/1D</sub> agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet*. 2001;358(9294):1668-75.

19. Ferrari MD, Goadsby PJ, Roon KI, Lipton RB. 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(8):633-58.
20. Xu H, Han W, Wang J, Li M. Network meta-analysis of migraine disorder treatment by NSAIDs and triptans. *J Headache Pain*. 2016;17(1):113.
21. Thorlund K, Toor K, Wu P, Chan K, Druyts E, Ramos E, et al. Comparative tolerability of treatments for acute migraine: A network meta-analysis. *Cephalalgia*. 2017;37(10):965-78.
22. VanderPluym JH, Halker Singh RB, Urtecho M, Morrow AS, Nayfeh T, Torres Roldan VD, et al. Acute Treatments for Episodic Migraine in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2021;325(23):2357-69.
23. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (intranasal route of administration) for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(2):CD009663.
24. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (oral route of administration) for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(2):CD008615.
25. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (subcutaneous route of administration) for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(2):CD009665.
26. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (rectal route of administration) for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(2):CD009664.
27. Charlesworth BR, Dowson AJ, Purdy A, Becker WJ, Boes-Hansen S, Farkkila M. 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(9):653-67.
28. Dodick D, Brandes J, Elkind A, Mathew N, Rodichok L. Speed of onset, efficacy and tolerability of zolmitriptan nasal spray in the acute treatment of migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *CNS Drugs*. 2005;19(2):125-36.
29. Gawel M, Aschoff J, May A, Charlesworth BR, Team RS. Zolmitriptan 5 mg nasal spray: efficacy and onset of action in the acute treatment of migraine--results from phase 1 of the REALIZE Study. *Headache*. 2005;45(1):7-16.
30. Bird S, Derry S, Moore RA. Zolmitriptan for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(5):CD008616.
31. Ferrari M. How to assess and compare drugs in the management of migraine: success rates in terms of response and recurrence. *Cephalalgia*. 1999;19(23 suppl):2-8.
32. Ferrari MD, James MH, Bates D, Pilgrim A, Ashford E, Anderson BA, et al. Oral sumatriptan: effect of a second dose, and incidence and treatment of headache recurrences. *Cephalalgia*. 1994;14(5):330-8.
33. Geraud G, Keywood C, Senard JM. Migraine headache recurrence: relationship to clinical, pharmacological, and pharmacokinetic properties of triptans. *Headache*. 2003;43(4):376-88.
34. Tfelt-Hansen P. Sumatriptan for the treatment of migraine attacks--a review of controlled clinical trials. *Cephalalgia*. 1993;13(4):238-44.
35. Hou M, Liu H, Li Y, Xu L, He Y, Lv 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(10):1369-78.
36. Mathew NT. Naratriptan: a review. *Expert Opin Investig Drugs*. 1999;8(5):687-95.
37. Treatment of migraine attacks with sumatriptan. The Subcutaneous Sumatriptan International Study Group. *N Engl J Med*. 1991;325(5):316-21.
38. Becker W. A placebo-controlled, dose-defining study of sumatriptan nasal spray in the acute treatment of migraine. *FRONTIERS IN HEADACHE RESEARCH*. 1997;6:207-12.
39. Ryan R, Elkind A, Baker CC, Mullican W, DeBussey S, Asgharnejad M. Sumatriptan nasal spray for the acute treatment of migraine. Results of two clinical studies. *Neurology*. 1997;49(5):1225-30.

40. Tfelt-Hansen PC. Published and not fully published double-blind, randomised, controlled trials with oral naratriptan in the treatment of migraine: a review based on the GSK Trial Register. *J Headache Pain*. 2011;12(4):399-403.
41. Cortelli P, Allais G, Tullo V, Benedetto C, Zava D, Omboni S, et al. Frovatriptan versus other triptans in the acute treatment of migraine: pooled analysis of three double-blind, randomized, cross-over, multicenter, Italian studies. *NeuroSci*. 2011;32 Suppl 1:S95-8.
42. Goldstein J, Ryan R, Jiang K, Getson A, Norman B, Block GA, et al. Crossover comparison of rizatriptan 5 mg and 10 mg versus sumatriptan 25 mg and 50 mg in migraine. Rizatriptan Protocol 046 Study Group. *Headache*. 1998;38(10):737-47.
43. Tfelt-Hansen P, Teall J, Rodriguez F, Giacobuzzo M, Paz J, Malbecq W, et al. Oral rizatriptan versus oral sumatriptan: a direct comparative study in the acute treatment of migraine. Rizatriptan 030 Study Group. *Headache*. 1998;38(10):748-55.
44. Tfelt-Hansen P, Ryan RE, Jr. Oral therapy for migraine: comparisons between rizatriptan and sumatriptan. A review of four randomized, double-blind clinical trials. *Neurology*. 2000;55(9 Suppl 2):S19-24.
45. Ng-Mak DS, Hu XH, Bigal M. Migraine treatment with rizatriptan and almotriptan: a crossover study. *Headache*. 2009;49(5):655-62.
46. Diener HC. Eletriptan in migraine. *Expert Rev Neurother*. 2005;5(1):43-53.
47. Diener HC, Gaul C, Lehmacher W, Weiser T. Aspirin, paracetamol (acetaminophen) and caffeine for the treatment of acute migraine attacks: A systemic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Eur J Neurol*. 2022;29(1):350-7.
48. Savi L, Omboni S, Lisotto C, Zanchin G, Ferrari MD, Zava D, et al. A double-blind, randomized, multicenter, Italian study of frovatriptan versus rizatriptan for the acute treatment of migraine. *J Headache Pain*. 2011;12(2):219-26.
49. Bartolini M, Giamberardino MA, Lisotto C, Martelletti P, Moscato D, Panascia B, et al. Frovatriptan versus almotriptan for acute treatment of menstrual migraine: analysis of a double-blind, randomized, cross-over, multicenter, Italian, comparative study. *J Headache Pain*. 2012;13(5):401-6.
50. Stark S, Spierings EL, McNeal S, Putnam GP, Bolden-Watson CP, O'Quinn S. Naratriptan efficacy in migraineurs who respond poorly to oral sumatriptan. *Headache*. 2000;40(7):513-20.
51. Goldstein J, Tiseo PT, Albert KS, Li C, Sikes CR. Eletriptan in migraine patients reporting unsatisfactory response to rizatriptan. *Headache*. 2006;46(7):1142-50.
52. Seeburger JL, Taylor FR, Friedman D, Newman L, Ge Y, Zhang Y, et al. Efficacy and tolerability of rizatriptan for the treatment of acute migraine in sumatriptan non-responders. *Cephalalgia*. 2011;31(7):786-96.
53. Diamond ML, Hettiarachchi J, Hilliard B, Sands G, Nett R. Effectiveness of eletriptan in acute migraine: primary care for Excedrin nonresponders. *Headache*. 2004;44(3):209-16.
54. 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(6):581-8; discussion 42.
55. Landy SH, McGinnis JE, McDonald SA. Pilot study evaluating preference for 3-mg versus 6-mg subcutaneous sumatriptan. *Headache*. 2005;45(4):346-9.
56. Landy S, Munjal S, Brand-Schieber E, Rapoport AM. Efficacy and safety of DFN-11 (sumatriptan injection, 3 mg) in adults with episodic migraine: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Headache Pain*. 2018;19(1):69.
57. A randomized, double-blind comparison of sumatriptan and Cafergot in the acute treatment of migraine. The Multinational Oral Sumatriptan and Cafergot Comparative Study Group. *Eur Neurol*. 1991;31(5):314-22.

58. Christie S, Gobel H, Mateos V, Allen C, Vrijens F, Shivaprakash M, et al. Crossover comparison of efficacy and preference for rizatriptan 10 mg versus ergotamine/cafeine in migraine. *Eur Neurol.* 2003;49(1):20-9.
59. Diener HC, Jansen JP, Reches A, Pascual J, Pitei D, Steiner TJ, et al. Efficacy, tolerability and safety of oral eletriptan and ergotamine plus cafeine (Cafergot) in the acute treatment of migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled comparison. *Eur Neurol.* 2002;47(2):99-107.
60. Lainez MJ, Galvan J, Heras J, Vila C. Crossover, double-blind clinical trial comparing almotriptan and ergotamine plus cafeine for acute migraine therapy. *Eur J Neurol.* 2007;14(3):269-75.
61. Brandes JL, Kudrow D, Stark SR, O'Carroll CP, Adelman JU, O'Donnell FJ, et al. Sumatriptan-naproxen for acute treatment of migraine: a randomized trial. *JAMA.* 2007;297(13):1443-54.
62. Lipton RB, Dodick DW, Adelman JU, Kaniecki RG, Lener SE, White JD, et al. Consistency of response to sumatriptan/naproxen sodium in a placebo-controlled, crossover study. *Cephalalgia.* 2009;29(8):826-36.
63. Law S, Derry S, Moore RA. Sumatriptan plus naproxen for the treatment of acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4:CD008541.
64. Silberstein S, McDonald SA, Goldstein J, Aurora S, Lener SE, White J, et al. Sumatriptan/naproxen sodium for the acute treatment of probable migraine without aura: a randomized study. *Cephalalgia.* 2014;34(4):268-79.
65. Freitag F, Diamond M, Diamond S, Janssen I, Rodgers A, Skobieranda F. Efficacy and tolerability of coadministration of rizatriptan and acetaminophen vs rizatriptan or acetaminophen alone for acute migraine treatment. *Headache.* 2008;48(6):921-30.
66. Tullo V, Valguarnera F, Barbanti P, Cortelli P, Sette G, Allais G, 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(6):434-45.
67. Schulman EA, Dermott KF. Sumatriptan plus metoclopramide in triptan-nonresponsive migraineurs. *Headache.* 2003;43(7):729-33.
68. Cady R, Elkind A, Goldstein J, Keywood C. Randomized, placebo-controlled comparison of early use of frovatriptan in a migraine attack versus dosing after the headache has become moderate or severe. *Curr Med Res Opin.* 2004;20(9):1465-72.
69. Dowson AJ, Massiou H, Lainez JM, Cabarrocas X. Almotriptan improves response rates when treatment is within 1 hour of migraine onset. *Headache.* 2004;44(4):318-22.
70. Freitag F, Smith T, Mathew N, Rupnow M, Greenberg S, Mao L, et al. Effect of early intervention with almotriptan vs placebo on migraine-associated functional disability: results from the AEGIS Trial. *Headache.* 2008;48(3):341-54.
71. Goadsby PJ, Zanchin G, Geraud G, de Klippel N, Diaz-Insa S, Gobel H, 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(4):383-91.
72. Cady RK, Freitag FG, Mathew NT, Elkind AH, Mao L, Fisher AC, et al. Allodynia-associated symptoms, pain intensity and time to treatment: predicting treatment response in acute migraine intervention. *Headache.* 2009;49(3):350-63.
73. Lanteri-Minet M, Diaz-Insa S, Leone M, Vila C, Clissold SP, Study S. 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(7):936-43.
74. Bates D, Ashford E, Dawson R, Ensink FB, Gilhus NE, Olesen J, et al. Subcutaneous sumatriptan during the migraine aura. Sumatriptan Aura Study Group. *Neurology.* 1994;44(9):1587-92.
75. Olesen J, Diener HC, Schoenen J, Hettiarachchi J. No effect of eletriptan administration during the aura phase of migraine. *Eur J Neurol.* 2004;11(10):671-7.
76. Welch KMA, Mathew NT, Stone P, Rosamond W, Saiers J, Gutterman D. Tolerability of sumatriptan: clinical trials and post-marketing experience. *Cephalalgia.* 2000;20:687-95.

77. Ghanshani S, Chen C, Lin B, Duan L, Shen YA, Lee MS. Risk of Acute Myocardial Infarction, Heart Failure, and Death in Migraine Patients Treated with Triptans. *Headache*. 2020.
78. Roberto G, Raschi E, Piccinni C, Conti V, Vignatelli L, D'Alessandro R, et al. Adverse cardiovascular events associated with triptans and ergotamines for treatment of migraine: systematic review of observational studies. *Cephalgia*. 2015;35(2):118-31.
79. Hall G, Brown M, Mo J, MacRae K. Triptans in migraine: the risks of stroke, cardiovascular disease, and death in practice. *Neurology*. 2004;62:563-8.
80. Velentgas P, Cole JA, Mo J, Sikes CR, Walker AM. Severe vascular events in migraine patients. *Headache*. 2004;44(7):642-51.
81. Mathew PG, Krel R, Buddhdev B, Ansari H, Joshi SG, Spinner WD, et al. A retrospective analysis of triptan and the use for basilar and hemiplegic migraine. *Headache*. 2016.
82. Gardner DM, Lynd LD. Sumatriptan contraindications and the serotonin syndrome. *Ann Pharmacother*. 1998;32(1):33-8.
83. Sclar DA, Robison LM, Skaer TL. Concomitant triptan and SSRI or SNRI use: a risk for serotonin syndrome. *Headache*. 2008;48(1):126-9.
84. Evans RW, Tepper SJ, Shapiro RE, Sun-Edelstein C, Tietjen GE. The FDA alert on serotonin syndrome with use of triptans combined with selective serotonin reuptake inhibitors or selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors: American Headache Society position paper. *Headache*. 2010;50(6):1089-99.
85. Tfelt-Hansen P, Saxena PR, Dahlöf C, Pascual J, Lainez M, Henry P, et al. Ergotamine in the acute treatment of migraine. A review and European consensus. *Brain*. 2000;123:9-18.
86. Tokola RA. The effect of metoclopramide and prochlorperazine on the absorption of effervescent paracetamol in migraine. *Cephalgia*. 1988;8(3):139-47.
87. Volans GN. The effect of metoclopramide on the absorption of effervescent aspirin in migraine. *Br J Clin Pharmacol*. 1975;2(1):57-63.
88. Aurora SK, Kori SH, Barrodale P, McDonald SA, Haseley D. Gastric stasis in migraine: more than just a paroxysmal abnormality during a migraine attack. *Headache*. 2006;46(1):57-63.
89. Saguil A, Herness J. Aspirin with or without antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Am Fam Physician*. 2014;89(3):176-7.
90. Waelkens J. Domperidone in the prevention of complete classical migraine. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;284(6320):944.
91. Waelkens J. Dopamine blockade with domperidone: bridge between prophylactic and abortive treatment of migraine? A dose-finding study. *Cephalgia*. 1984;4(2):85-90.
92. Ross-Lee L, Heazlewood V, Tyrer JH, Eadie MJ. Aspirin treatment of migraine attacks: plasma drug level data. *Cephalgia*. 1982;2(1):9-14.
93. Tfelt-Hansen P, Olesen J. Effervescent metoclopramide and aspirin (Migravess) versus effervescent aspirin or placebo for migraine attacks: a double-blind study. *Cephalgia*. 1984;4(2):107-11.
94. MacGregor EA, Wilkinson M, Bancroft K. Domperidone plus paracetamol in the treatment of migraine. *Cephalgia*. 1993;13(2):124-7.
95. Kirthi V, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(4):CD008041.
96. Cameron JD, Lane PL, Speechley M. Intravenous chlorpromazine vs intravenous metoclopramide in acute migraine headache. *Acad Emerg Med*. 1995;2(7):597-602.
97. Friedman BW, Corbo J, Lipton RB, Bijur PE, Esses D, Solorzano C, et al. A trial of metoclopramide vs sumatriptan for the emergency department treatment of migraines. *Neurology*. 2005;64(3):463-8.
98. Griffith JD, Mycyk MB, Kyriacou DN. Metoclopramide versus hydromorphone for the emergency department treatment of migraine headache. *J Pain*. 2008;9(1):88-94.

99. Salazar G, Fragoso M, Vergez L, Sergio P, Cuello D. Metoclopramide as an analgesic in severe migraine attacks: an open, single-blind, parallel control study. *Recent Pat CNS Drug Discov.* 2011;6(2):141-5.
100. Friedman BW, Mulvey L, Esses D, Solorzano C, Paternoster J, Lipton RB, et al. Metoclopramide for acute migraine: a dose-finding randomized clinical trial. *Ann Emerg Med.* 2011;57(5):475-82 e1.
101. Eken C. Critical reappraisal of intravenous metoclopramide in migraine attack: a systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2015;33(3):331-7.
102. Tek DS, McClellan DS, Olshaker JS, Allen CL, Arthur DC. A prospective, double-blind study of metoclopramide hydrochloride for the control of migraine in the emergency department. *Ann Emerg Med.* 1990;19(10):1083-7.
103. Ellis GL, Delaney J, DeHart DA, Owens A. The efficacy of metoclopramide in the treatment of migraine headache. *Ann Emerg Med.* 1993;22(2):191-5.
104. Coppola M, Yealy DM, Leibold RA. Randomized, Placebo-Controlled Evaluation of Prochlorperazine Versus Metoclopramide for Emergency Department Treatment of Migraine Headache. *Annals of Emergency Medicine.* 1995;26(5):541-6.
105. Cete Y, Dora B, Ertan C, Ozdemir C, Oktay C. A randomized prospective placebo-controlled study of intravenous magnesium sulphate vs. metoclopramide in the management of acute migraine attacks in the Emergency Department. *Cephalalgia.* 2005;25(3):199-204.
106. Jones J, Pack S, Chun E. Intramuscular prochlorperazine versus metoclopramide as single-agent therapy for the treatment of acute migraine headache. *Am J Emerg Med.* 1996;14(3):262-4.
107. Colman I, Brown MD, Innes GD, Grafstein E, Roberts TE, Rowe BH. Parenteral metoclopramide for acute migraine: meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj.* 2004;329(7479):1369-73.
108. Friedman BW, Garber L, Yoon A, Solorzano C, Wollowitz A, Esses D, et al. Randomized trial of IV valproate vs metoclopramide vs ketorolac for acute migraine. *Neurology.* 2014;82(11):976-83.
109. Balbin JE, Nerenberg R, Baratloo A, Friedman BW. Intravenous fluids for migraine: a post hoc analysis of clinical trial data. *Am J Emerg Med.* 2016;34(4):713-6.
110. Aube M. Migraine in pregnancy. *Neurology.* 1999;53(4 Suppl 1):S26-8.
111. Huppert D, Strupp M, Muckter H, Brandt T. Which medication do I need to manage dizzy patients? *Acta Otolaryngol.* 2011;131(3):228-41.
112. Lane PL, McLellan BA, Baggoley CJ. Comparative efficacy of chlorpromazine and meperidine with dimenhydrinate in migraine headache. *Ann Emerg Med.* 1989;18(4):360-5.
113. Stiell IG, Dufour DG, Moher D, Yen M, Beilby WJ, Smith NA. Methotrimeprazine versus meperidine and dimenhydrinate in the treatment of severe migraine: a randomized, controlled trial. *Ann Emerg Med.* 1991;20(11):1201-5.
114. Teggi R, Colombo B, Gatti O, Comi G, Bussi M. Fixed combination of cinnarizine and dimenhydrinate in the prophylactic therapy of vestibular migraine: an observational study. *Neurol Sci.* 2015;36(10):1869-73.
115. Friedman BW, Cabral L, Adewunmi V, Solorzano C, Esses D, Bijur PE, 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.
116. Radtke A, Neuhauser H. Prevalence and burden of headache and migraine in Germany. *Headache.* 2009;49(1):79-89.
117. Lecchi M, D'Alonzo L, Negro A, Martelletti P. Pharmacokinetics and safety of a new aspirin formulation for the acute treatment of primary headaches. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2014;10(10):1381-95.
118. Kirthi V, Derry S, Moore RA. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(4):Cd008041.



119. Chabriat H, Joire JE, Danchot J, Grippon P, Bousser MG. Combined oral lysine acetylsalicylate and metoclopramide in the acute treatment of migraine: a multicentre double-blind placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 1994;14(4):297-300.
120. Rabbie R, Derry S, Moore RA. Ibuprofen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(4):Cd008039.
121. Kellstein DE, Lipton RB, Geetha R, Koronkiewicz K, Evans FT, Stewart WF, et al. Evaluation of a novel solubilized formulation of ibuprofen in the treatment of migraine headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Cephalalgia*. 2000;20(4):233-43.
122. Havanka-Kanniainen H. Treatment of acute migraine attack: ibuprofen and placebo compared. *Headache*. 1989;29(8):507-9.
123. Kloster R, Nestvold K, Vilming ST. A double-blind study of ibuprofen versus placebo in the treatment of acute migraine attacks. *Cephalalgia*. 1992;12(3):169-71; discussion 28.
124. Moore RA, Derry S, Wiffen PJ, Straube S, Aldington DJ. Overview review: Comparative efficacy of oral ibuprofen and paracetamol (acetaminophen) across acute and chronic pain conditions. *Eur J Pain*. 2015;19(9):1213-23.
125. Derry S, Moore RA. Paracetamol (acetaminophen) with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(4):CD008040.
126. Leinisch E, Evers S, Kaempfe N, Kraemer C, Sostak P, Jurgens T, 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(3):396-400.
127. Mehuys E, Paemeleire K, Crombez G, Adriaens E, Van Hees T, Demarche S, et al. The heterogeneity of headache patients who self-medicate: a cluster analysis approach. *Pain*. 2016;157(7):1464-71.
128. Diener HC, Pfaffenrath V, Pageler L, Peil H, Aicher B. 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(10):776-87.
129. Goldstein J, Silberstein SD, Saper JR, Elkind AH, Smith TR, Gallagher RM, et al. Acetaminophen, aspirin, and caffeine versus sumatriptan succinate in the early treatment of migraine: results from the ASSET trial. *Headache*. 2005;45(8):973-82.
130. Goldstein J, Silberstein SD, Saper JR, Ryan RE, Jr., Lipton RB. 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(3):444-53.
131. Lipton RB, Stewart WF, Ryan RE, Jr., Saper J, Silberstein S, Sheftell F. Efficacy and safety of acetaminophen, aspirin, and caffeine in alleviating migraine headache pain: three double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Arch Neurol*. 1998;55(2):210-7.
132. Dong Z, Chen X, Steiner TJ, Hou L, Di H, He M, et al. Medication-overuse headache in China: clinical profile, and an evaluation of the ICHD-3 beta diagnostic criteria. *Cephalalgia*. 2015;35(8):644-51.
133. Da Silva AN, Lake AE, 3rd. Clinical aspects of medication overuse headaches. *Headache*. 2014;54(1):211-7.
134. Mehuys E, Paemeleire K, Van Hees T, Christiaens T, Van Bortel L, Van Tongelen I, et al. [Self-medication of regular headache: a community pharmacy-based survey in Belgium]. *J Pharm Belg*. 2012(2):4-10.
135. Scher AI, Lipton RB, Stewart WF, Bigal M. Patterns of medication use by chronic and episodic headache sufferers in the general population: results from the frequent headache epidemiology study. *Cephalalgia*. 2010;30(3):321-8.
136. Trucco M, Meineri P, Ruiz L, Gionco M. Medication overuse headache: withdrawal and prophylactic therapeutic regimen. *Headache*. 2010;50(6):989-97.

137. Choi JC, Lee JS, Kang SY, Kang JH, Bae JM. Chronic daily headache with analgesics overuse in professional women breath-hold divers. *Headache*. 2008;48(7):1037-43.
138. Imai N, Kitamura E, Konishi T, Suzuki Y, Serizawa M, Okabe T. Clinical features of probable medication-overuse headache: a retrospective study in Japan. *Cephalalgia*. 2007;27(9):1020-3.
139. Trucco M, Meineri P, Ruiz L. Preliminary results of a withdrawal and detoxification therapeutic regimen in patients with probable chronic migraine and probable medication overuse headache. *J Headache Pain*. 2005;6(4):334-7.
140. Cupini LM, Calabresi P. Medication-overuse headache: pathophysiological insights. *J Headache Pain*. 2005;6(4):199-202.
141. Smith TR, Stoneman J. Medication overuse headache from antimigraine therapy: clinical features, pathogenesis and management. *Drugs*. 2004;64(22):2503-14.
142. Moore RA, Derry CJ, Derry S, Straube S, McQuay HJ. A conservative method of testing whether combination analgesics produce additive or synergistic effects using evidence from acute pain and migraine. *Eur J Pain*. 2011.
143. Diener HC, Peil H, Aicher B. The efficacy and tolerability of a fixed combination of acetylsalicylic acid, paracetamol, and caffeine in patients with severe headache: a post-hoc subgroup analysis from a multicentre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study. *Cephalalgia*. 2011;31(14):1466-76.
144. Goldstein J, Hoffman HD, Armellino JJ, Battikha JP, Hamelsky SW, Couch J, et al. Treatment of severe, disabling migraine attacks in an over-the-counter population of migraine sufferers: results from three randomized, placebo-controlled studies of the combination of acetaminophen, aspirin, and caffeine. *Cephalalgia*. 1999;19(7):684-91.
145. Silberstein SD. Menstrual migraine. *J Womens Health Gend Based Med*. 1999;8(7):919-31.
146. Karabetos A, Karachalios G, Bourlinou P, Reppa A, Koutri R, Fotiadou A. Ketoprofen versus paracetamol in the treatment of acute migraine. *Headache*. 1997;37(1):12-4.
147. Allais G, De Lorenzo C, Airola G, Peano S, Benedetto C. [Dexketoprofen trometamol in the treatment of acute migraine attack]. *Minerva Med*. 2000;91(7-8):153-9.
148. Dib M, Massiou H, Weber M, Henry P, Garcia-Acosta S, Bousser MG, et al. Efficacy of oral ketoprofen in acute migraine: a double-blind randomized clinical trial. *Neurology*. 2002;58(11):1660-5.
149. Tulunay FC, Ergun H, Gulmez SE, Ozbenli T, Ozmenoglu M, Boz C, et al. The efficacy and safety of dipyron (Novalgin) tablets in the treatment of acute migraine attacks: a double-blind, cross-over, randomized, placebo-controlled, multi-center study. *Funct Neurol*. 2004;19(3):197-202.
150. Ramacciotti AS, Soares BG, Atallah AN. Dipyron for acute primary headaches. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(2):CD004842.
151. Göbel H, Heinze A, Niederberger U, Witt T, Zumbroich V. Efficacy of phenazone in the treatment of acute migraine attacks: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Cephalalgia*. 2004;24:888-93.
152. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, Maguire T, Roy YM, Tyrrell L. Non-prescription (OTC) oral analgesics for acute pain - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(11):CD010794.
153. Diener HC, Montagna P, Gacs G, Lyczak P, Schumann G, Zoller B, et al. Efficacy and tolerability of diclofenac potassium sachets in migraine: a randomized, double-blind, cross-over study in comparison with diclofenac potassium tablets and placebo. *Cephalalgia*. 2006;26(5):537-47.
154. Massiou H, Serrurier D, Lasserre O, Bousser MG. Effectiveness of oral diclofenac in the acute treatment of common migraine attacks: a double-blind study versus placebo. *Cephalalgia*. 1991;11(2):59-63.

155. Peroutka SJ, Lyon JA, Swarbrick J, Lipton RB, Kolodner K, Goldstein J. Efficacy of diclofenac sodium softgel 100 mg with or without caffeine 100 mg in migraine without aura: a randomized, double-blind, crossover study. *Headache*. 2004;44(2):136-41.
156. Engindeniz Z, Demircan C, Karli N, Armagan E, Bulut M, Aydin T, et al. Intramuscular tramadol vs. diclofenac sodium for the treatment of acute migraine attacks in emergency department: a prospective, randomised, double-blind study. *J Headache Pain*. 2005;6(3):143-8.
157. Del Bene E, Poggioni M, Garagiola U, Maresca V. Intramuscular treatment of migraine attacks using diclofenac sodium: a crossover clinical trial. *J Int Med Res*. 1987;15(1):44-8.
158. Lipton RB, Munjal S, Brand-Schieber E, Tepper SJ, Dodick DW. Efficacy, Tolerability, and Safety of DFN-15 (Celecoxib Oral Solution, 25 mg/mL) in the Acute Treatment of Episodic Migraine: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Headache*. 2020;60(1):58-70.
159. Lipton RB, Munjal S, Dodick DW, Tepper SJ, Serrano D, Iaconangelo C. Acute Treatment of Migraine with Celecoxib Oral Solution: Results of a Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Pain Res*. 2021;14:549-60.
160. Lipton RB, Munjal S, Tepper SJ, Iaconangelo C, Serrano D. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy, Tolerability, and Safety of Celecoxib Oral Solution (ELYXYB) in Acute Treatment of Episodic Migraine with or without Aura. *J Pain Res*. 2021;14:2529-42.
161. Nelson DL, Phebus LA, Johnson KW, Wainscott DB, Cohen ML, Calligaro DO, et al. Preclinical pharmacological profile of the selective 5-HT<sub>1F</sub> receptor agonist lasmiditan. *Cephalalgia*. 2010;30(10):1159-69.
162. Ramadan NM, Skljarevski V, Phebus LA, Johnson KW. 5-HT<sub>1F</sub> receptor agonists in acute migraine treatment: a hypothesis. *Cephalalgia*. 2003;23(8):776-85.
163. Vila-Pueyo M, Page K, Murdock PR, Loraine HJ, Woodroffe AJ, Johnson KW, 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.
164. 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(1):46-54.
165. Kuca B, Silberstein SD, Wietecha L, Berg PH, Dozier G, Lipton RB, et al. Lasmiditan is an effective acute treatment for migraine: A phase 3 randomized study. *Neurology*. 2018;91(24):e2222-e32.
166. Goadsby PJ, Wietecha LA, Dennehy EB, Kuca B, Case MG, Aurora SK, et al. Phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind study of lasmiditan for acute treatment of migraine. *Brain*. 2019;142:1894-904.
167. Ashina M, Vasudeva R, Jin L, Lombard L, Gray E, Doty EG, et al. Onset of Efficacy Following Oral Treatment With Lasmiditan for the Acute Treatment of Migraine: Integrated Results From 2 Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Phase 3 Clinical Studies. *Headache*. 2019;59(10):1788-801.
168. Ashina M, Reuter U, Smith T, Krikke-Workel J, Klise SR, Bragg S, et al. Randomized, controlled trial of lasmiditan over four migraine attacks: Findings from the CENTURION study. *Cephalalgia*. 2021;41(3):294-304.
169. Reuter U, Krege JH, Lombard L, Gomez Valderas E, Krikke-Workel J, Dell-Agnello G, et al. Lasmiditan efficacy in the acute treatment of migraine was independent of prior response to triptans: Findings from the CENTURION study. *Cephalalgia*. 2022;42(1):20-30.
170. MacGregor EA, Komori M, Krege JH, Baygani S, Vincent M, Pavlovic J, et al. Efficacy of lasmiditan for the acute treatment of perimenstrual migraine. *Cephalalgia*. 2022:3331024221118929.
171. Maiti R, Mishra A, Puliappadamb HM, Jena M, Srinivasan A. Efficacy and Safety of Lasmiditan for Acute Treatment of Migraine in Adults: A Meta-Analysis. *J Clin Pharmacol*. 2021;61(12):1534-44.

172. Polavieja P, Belger M, Venkata SK, Wilhelm S, Johansson E. Relative efficacy of lasmiditan versus rimegepant and ubrogepant as acute treatments for migraine: network meta-analysis findings. *J Headache Pain*. 2022;23(1):76.
173. Tassorelli C, Bragg S, Krege JH, Doty EG, Ardayfio PA, Ruff D, et al. Safety findings from CENTURION, a phase 3 consistency study of lasmiditan for the acute treatment of migraine. *J Headache Pain*. 2021;22(1):132.
174. Rubio-Beltrán E, Labastida-Ramírez A, Haanes KA, van den Bogaerdt A, Bogers A, Zanelli E, et al. Characterization of binding, functional activity, and contractile responses of the selective 5-HT<sub>1F</sub> receptor agonist lasmiditan. *Br J Pharmacol*. 2019;176(24):4681-95.
175. Shapiro RE, Hochstetler HM, Dennehy EB, Khanna R, Doty EG, Berg PH, et al. Lasmiditan for acute treatment of migraine in patients with cardiovascular risk factors: post-hoc analysis of pooled results from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials. *J Headache Pain*. 2019;20(1):90.
176. Brandes JL, Klise S, Krege JH, Case M, Khanna R, Vasudeva R, et al. Interim results of a prospective, randomized, open-label, Phase 3 study of the long-term safety and efficacy of lasmiditan for acute treatment of migraine (the GLADIATOR study). *Cephalalgia*. 2019;333102419864132.
177. Pearlman EM, Wilbraham D, Dennehy EB, Berg PH, Tsai M, Doty EG, et al. Effects of lasmiditan on simulated driving performance: Results of two randomized, blinded, crossover studies with placebo and active controls. *Hum Psychopharmacol*. 2020;35(5):e2732.
178. Negro A, Lionetto L, Simmaco M, Martelletti P. CGRP receptor antagonists: an expanding drug class for acute migraine? *Expert Opin Investig Drugs*. 2012;21(6):807-18.
179. Woodhead JL, Siler SQ, Howell BA, Watkins PB, Conway C. Comparing the Liver Safety Profiles of Four Next-Generation CGRP Receptor Antagonists to the Hepatotoxic CGRP Inhibitor Telcagepant Using Quantitative Systems Toxicology Modeling. *Toxicol Sci*. 2022.
180. Lipton RB, Croop R, Stock EG, Stock DA, Morris BA, Frost M, et al. Rimegepant, an Oral Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Antagonist, for Migraine. *N Engl J Med*. 2019;381(2):142-9.
181. Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, Conway CM, Forshaw M, Stock EG, 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(10200):737-45.
182. DeFalco AP, Lazim R, Cope NE. Rimegepant Orally Disintegrating Tablet for Acute Migraine Treatment: A Review. *Ann Pharmacother*. 2021;55(5):650-7.
183. Gao B, Yang Y, Wang Z, Sun Y, Chen Z, Zhu Y, et al. Efficacy and Safety of Rimegepant for the Acute Treatment of Migraine: Evidence From Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol*. 2019;10:1577.
184. Johnston K, Harris L, Powell L, Popoff E, Coric V, L'Italien G, 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(1):10.
185. Mulder IA, Li M, de Vries T, Qin T, Yanagisawa T, Sugimoto K, et al. Anti-migraine CGRP receptor antagonists worsen cerebral ischemic outcome in mice. *Ann Neurol*. 2020.
186. Moreno-Ajona D, Chan C, Villar-Martinez MD, Goadsby PJ. Targeting CGRP and 5-HT<sub>1F</sub> Receptors for the Acute Therapy of Migraine: A Literature Review. *Headache*. 2019;59 Suppl 2:3-19.
187. Edvinsson L. CGRP receptor antagonists and antibodies against CGRP and its receptor in migraine treatment. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(2):193-9.
188. Takiya L, Piccininni LC, Kamath V. Safety and Efficacy of Eletriptan in the Treatment of Acute Migraine. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2006;26(1):115-28.

189. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (all routes of administration) for acute migraine attacks in adults - overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(5):CD009108.
190. Oskoui M, Pringsheim T, Holler-Managan Y, Potrebic S, Billingham L, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: Acute treatment of migraine in children and adolescents: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology.* 2019;93(11):487-99.
191. Evers S. The efficacy of triptans in childhood and adolescence migraine. *Curr Pain Headache Rep.* 2013;17(7):342.
192. Bonfert M, Straube A, Schroeder AS, Reilich P, Ebinger F, Heinen F. Primary headache in children and adolescents: update on pharmacotherapy of migraine and tension-type headache. *Neuropediatrics.* 2013;44(1):3-19.
193. Winner P, Linder S, Hershey AD. Consistency of response to sumatriptan/naproxen sodium in a randomized placebo-controlled, cross-over study for the acute treatment of migraine in adolescence. *Headache.* 2015;55(4):519-28.
194. Linder SL. Subcutaneous sumatriptan in the clinical setting: the first 50 consecutive patients with acute migraine in a pediatric neurology office practice. *Headache.* 1996;36(7):419-22.
195. MacDonald JT. Treatment of juvenile migraine with subcutaneous sumatriptan. *Headache.* 1994;34:581-2.
196. 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.
197. 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.
198. Bigal ME, Bordini CA, Tepper SJ, Speciali JG. 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.
199. Lenaerts M, Bastings E, Sianard J, Schoenen J. Sodium valproate in severe migraine and tension-type headache: an open study of long-term efficacy and correlation with blood levels. *Acta Neurol Belg.* 1996;96(2):126-9.
200. Leniger T, Pageler L, Stude P, Diener HC, Limmroth V. Comparison of intravenous valproate with intravenous lysine-acetylsalicylic acid in acute migraine attacks. *Headache.* 2005;45(1):42-6.
201. Friedman BW, Irizarry E, Solorzano C, Latev A, Rosa K, Zias E, et al. Randomized study of IV prochlorperazine plus diphenhydramine vs IV hydromorphone for migraine. *Neurology.* 2017;89(20):2075-82.
202. Loder E. Post-marketing experience with an opioid nasal spray for migraine: lessons for the future. *Cephalalgia.* 2006;26(2):89-97.
203. Hoffert MJ, Couch JR, Diamond S, Elkind AH, Goldstein J, Kohlerman NJ, et al. Transnasal butorphanol in the treatment of acute migraine. *Headache.* 1995;35:65-9.
204. Diamond S, Freitag FG, Diamond ML, Urban G. Transnasal butorphanol in the treatment of migraine headache pain. *Headache Quarterly.* 1992;3:164-71.
205. Elenbaas RM, Iacono CU, Koellner KJ, Pribble JP, Gratton M, Racz G, et al. Dose effectiveness and safety of butorphanol in acute migraine headache. *Pharmacotherapy.* 1991;11:56-63.
206. Moshtaghion H, Heiranizadeh N, Rahimdel A, Esmaeili A, Hashemian H, Hekmatimoghaddam S. The Efficacy of Propofol vs. Subcutaneous Sumatriptan for Treatment of Acute Migraine Headaches in the Emergency Department: A Double-Blinded Clinical Trial. *Pain Pract.* 2015;15(8):701-5.

207. Moshtaghion H, Heiranizadeh N, Rahimdel A, Esmaeili A, Hashemian H, Hekmatimoghaddam S. The Efficacy of Propofol vs. Subcutaneous Sumatriptan for Treatment of Acute Migraine Headaches in the Emergency Department: A Double-Blinded Clinical Trial. *Pain Pract.* 2014.
208. Drummond-Lewis J, Scher C. Propofol: a new treatment strategy for refractory migraine headache. *Pain Med.* 2002;3(4):366-9.
209. Vécsei L, Szok D, Nyári A, Tajti J. Treating status migrainosus in the emergency setting: what is the best strategy? *Expert Opin Pharmacother.* 2018;19(14):1523-31.
210. 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(11):996-1024.
211. Erdal H, Holst L, Heitmann K, Trovik J. 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(1):464.
212. Saldanha IJ, Cao W, Bhuma MR, Konnyu KJ, Adam GP, Mehta S, et al. Management of primary headaches during pregnancy, postpartum, and breastfeeding: A systematic review. *Headache.* 2021;61(1):11-43.
213. Bar-Oz B, Clementi M, Di Gianantonio E, Greenberg R, Beer M, Merlob P, et al. Metamizol (dipyrone, optalgin) in pregnancy, is it safe? A prospective comparative study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005;119(2):176-9.
214. Schiessl B, Schneider KT, Zimmermann A, Kainer F, Friese K, Oberhoffer R. Prenatal constriction of the fetal ductus arteriosus--related to maternal pain medication? *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2005;209(2):65-8.
215. Weintraub A, Mankuta D. Dipyrone-induced oligohydramnios and ductus arteriosus restriction. *Isr Med Assoc J.* 2006;8(10):722-3.
216. Sanchez de la Nieta MD, Rivera F, De la Torre M, Alcazar R, Caparros G, Paz Alcaide M, et al. Acute renal failure and oligohydramnios induced by magnesium dypirone (metamizol) in a pregnant woman. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(8):1679-80.
217. Zafeiri A, Raja EA, Mitchell RT, Hay DC, Bhattacharya S, Fowler PA. Maternal over-the-counter analgesics use during pregnancy and adverse perinatal outcomes: cohort study of 151 141 singleton pregnancies. *BMJ Open.* 2022;12(5):e048092.
218. Tadokoro-Cuccaro R, Fisher BG, Thankamony A, Ong KK, Hughes IA. Maternal Paracetamol Intake During Pregnancy-Impacts on Offspring Reproductive Development. *Front Toxicol.* 2022;4:884704.
219. Bauer AZ, Swan SH, Kriebel D, Liew Z, Taylor HS, Bornehag CG, et al. Paracetamol use during pregnancy - a call for precautionary action. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17(12):757-66.
220. Patel R, Sushko K, van den Anker J, Samiee-Zafarghandy S. Long-Term Safety of Prenatal and Neonatal Exposure to Paracetamol: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(4).
221. Amundsen S, Nordeng H, Nezvalova-Henriksen K, Stovner LJ, Spigset O. Pharmacological treatment of migraine during pregnancy and breastfeeding. *Nat Rev Neurol.* 2015;11(4):209-19.
222. Marchenko A, Etwel F, Olutunfese O, Nickel C, Koren G, Nulman I. Pregnancy outcome following prenatal exposure to triptan medications: a meta-analysis. *Headache.* 2015;55(4):490-501.
223. 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(4):563-75.
224. Cunnington M, Ephross S, Churchill P. The safety of sumatriptan and naratriptan in pregnancy: what have we learned? *Headache.* 2009;49(10):1414-22.
225. Loder E. Safety of sumatriptan in pregnancy: a review of the data so far. *CNS Drugs.* 2003;17(1):1-7.

226. Evans EW, Lorber KC. Use of 5-HT<sub>1</sub> agonists in pregnancy. *Ann Pharmacother.* 2008;42(4):543-9.
227. Fiore M, Shields KE, Santanello N, Goldberg MR. Exposure to rizatriptan during pregnancy: post-marketing experience up to 30 June 2004. *Cephalalgia.* 2005;25(9):685-8.
228. Wood ME, Frazier JA, Nordeng HM, Lapane KL. 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(5):493-502.
229. Amundsen S, Nordeng H, Fuskevåg OM, Nordmo E, Sager G, Spigset O. Transfer of triptans into human breast milk and estimation of infant drug exposure through breastfeeding. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2021;128(6):795-804.
230. Soldin OP, Dahlin J, O'Mara DM. Triptans in pregnancy. *Ther Drug Monit.* 2008;30(1):5-9.
231. David PS, Kling JM, Starling AJ. Migraine in pregnancy and lactation. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014;14(4):439.
232. Bendtsen L, Birk S, Kasch H, Aegidius K, Sorensen PS, Thomsen LL, et al. Reference programme: diagnosis and treatment of headache disorders and facial pain. Danish Headache Society, 2nd Edition, 2012. *J Headache Pain.* 2012;13 Suppl 1:S1-29.
233. Baker TE, Croop R, Kamen L, Price P, Stock DA, Ivans A, et al. Human Milk and Plasma Pharmacokinetics of Single-Dose Rimegepant 75 mg in Healthy Lactating Women. *Breastfeed Med.* 2022;17(3):277-82.
234. MacGregor EA, Victor TW, Hu X, Xiang Q, Puenpatom RA, Chen W, et al. Characteristics of menstrual vs nonmenstrual migraine: a post hoc, within-woman analysis of the usual-care phase of a nonrandomized menstrual migraine clinical trial. *Headache.* 2010;50(4):528-38.
235. Cady RK, Diamond ML, Diamond MP, Ballard JE, Lener ME, Dorner DP, et al. Sumatriptan-naproxen sodium for menstrual migraine and dysmenorrhea: satisfaction, productivity, and functional disability outcomes. *Headache.* 2011;51(5):664-73.
236. Mannix LK, Martin VT, Cady RK, Diamond ML, Lener SE, White JD, et al. Combination treatment for menstrual migraine and dysmenorrhea using sumatriptan-naproxen: two randomized controlled trials. *Obstet Gynecol.* 2009;114(1):106-13.
237. Savi L, Omboni S, Lisotto C, Zanchin G, Ferrari MD, Zava D, et al. Efficacy of frovatriptan in the acute treatment of menstrually related migraine: analysis of a double-blind, randomized, cross-over, multicenter, Italian, comparative study versus rizatriptan. *J Headache Pain.* 2011;12(6):609-15.
238. Bigal M, Sheftell F, Tepper S, Tepper D, Ho TW, Rapoport A. A randomized double-blind study comparing rizatriptan, dexamethasone, and the combination of both in the acute treatment of menstrually related migraine. *Headache.* 2008;48(9):1286-93.
239. Pryse-Phillips WE, Dodick DW, Edmeads JG, Gawel MJ, Nelson RF, Purdy RA, et al. Guidelines for the nonpharmacologic management of migraine in clinical practice. *Canadian Headache Society. CMAJ.* 1998;159(1):47-54.
240. Kuruvilla DE, Mann JI, Tepper SJ, Starling AJ, Panza G, Johnson MAL. Phase 3 randomized, double-blind, sham-controlled Trial of e-TNS for the Acute treatment of Migraine (TEAM). *Sci Rep.* 2022;12(1):5110.
241. Ellrich J. Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation. *J Clin Neurophysiol.* 2019;36(6):437-42.
242. Tassorelli C, Grazi L, de Tommaso M, Pierangeli G, Martelletti P, Rainero I, et al. Noninvasive vagus nerve stimulation as acute therapy for migraine: the randomized PRESTO study. *Neurology.* 2018;91(4):e364-e73.
243. Grazi L, Tassorelli C, de Tommaso M, Pierangeli G, Martelletti P, Rainero I, et al. Practical and clinical utility of non-invasive vagus nerve stimulation (nVNS) for the acute treatment of migraine: a post hoc analysis of the randomized, sham-controlled, double-blind PRESTO trial. *J Headache Pain.* 2018;19(1):98.

244. Martelletti P, Barbanti P, Grazzi L, Pierangeli G, Rainero I, Geppetti P, et al. Consistent effects of non-invasive vagus nerve stimulation (nVNS) for the acute treatment of migraine: additional findings from the randomized, sham-controlled, double-blind PRESTO trial. *The journal of headache and pain*. 2018;19(1):1-8.
245. Beh SC, Friedman DI. Acute vestibular migraine treatment with noninvasive vagus nerve stimulation. *Neurology*. 2019;93(18):e1715-e9.
246. Beh SC. Nystagmus and Vertigo in Acute Vestibular Migraine Attacks: Response to Non-Invasive Vagus Nerve Stimulation. *Otol Neurotol*. 2021;42(2):e233-e6.
247. Grazzi L, Egeo G, Liebler E, Padovan AM, Barbanti P. Non-invasive vagus nerve stimulation (nVNS) as symptomatic treatment of migraine in young patients: a preliminary safety study. *Neurol Sci*. 2017;38(Suppl 1):197-9.
248. Lipton RB, Dodick DW, Silberstein SD, Saper JR, Aurora SK, Pearlman SH, et al. Single-pulse transcranial magnetic stimulation for acute treatment of migraine with aura: a randomised, double-blind, parallel-group, sham-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010;9(4):373-80.
249. Clark O, Mahjoub A, Osman N, Surmava A-M, Jan S, Lagman-Bartolome AM. Non-invasive neuromodulation in the acute treatment of migraine: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Neurological Sciences*. 2021:1-13.
250. Nielsen A, Dusek J, Taylor-Swanson L, Tick H. Acupuncture therapy as an Evidence-Based Nonpharmacologic Strategy for Comprehensive Acute Pain Care: the Academic Consortium Pain Task Force White Paper Update. *Pain Med*. 2022.
251. Melchart D, Thormaehlen J, Hager S, Liao J, Linde K, Weidenhammer W. Acupuncture versus placebo versus sumatriptan for early treatment of migraine attacks: a randomized controlled trial. *J Intern Med*. 2003;253(2):181-8.
252. Wang LP, Zhang XZ, Guo J, Liu HL, Zhang Y, Liu CZ, et al. Efficacy of acupuncture for acute migraine attack: a multicenter single blinded, randomized controlled trial. *Pain Med*. 2012;13(5):623-30.
253. Farahmand S, Shafazand S, Alinia E, Bagheri-Hariri S, Baratloo A. Pain Management Using Acupuncture Method in Migraine Headache Patients; A Single Blinded Randomized Clinical Trial. *Anesth Pain Med*. 2018;8(6):e81688.
254. Zhang XT, Li XY, Zhao C, Hu YY, Lin YY, Chen HQ, et al. An Overview of Systematic Reviews of Randomized Controlled Trials on Acupuncture Treating Migraine. *Pain Res Manag*. 2019;2019:5930627.
255. Klan T, Gaul C, Liesering-Latta E, Both B, Held I, Hennemann S, et al. Efficacy of Cognitive-Behavioral Therapy for the Prophylaxis of Migraine in Adults: A Three-Armed Randomized Controlled Trial. *Front Neurol*. 2022;13:852616.
256. Buse DC, Rabany L, Lin T, Ironi A, Connelly MA, Bickel JL. Combining Guided Intervention of Education and Relaxation (GIER) with Remote Electrical Neuromodulation (REN) in the Acute Treatment of Migraine. *Pain Med*. 2022.
257. Kropp P, Niederberger U, Dresler T. Wirkungsweise und Anwendung des Biofeedbacks am Beispiel von Kopfschmerzen. *Psychotherapeut*. 2021;66(2):163-72.
258. Kropp P, Gerber W. Therapiereihenfolgeeffekte bei der verhaltenstherapeutischen Behandlung von Migräneerkrankungen. *Z Nervenheilkunde*. 1990;9:52-7.
259. Nestoriuc Y, Martin A, Rief W, Andrasik F. Biofeedback treatment for headache disorders: a comprehensive efficacy review. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2008;33(3):125-40.
260. Holroyd KA, Penzien DB, Cordingley GE. Propranolol in the management of recurrent migraine: a meta-analytic review. *Headache*. 1991;31:333-40.
261. Silberstein SP, Goadsby PB. Migraine: preventive treatment. *Cephalalgia*. 2002;22:491-512.
262. Jackson JL, Kuriyama A, Kuwatsuka Y, Nickoloff S, Storch D, Jackson W, et al. Beta-blockers for the prevention of headache in adults, a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(3):e0212785.



263. Linde K, Rossnagel K. Propranolol for migraine prophylaxis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(2):CD003225.
264. Kangasniemi P, Andersen AR, Andersson PG, Gilhus NE, Hedman C, Hultgren M, et al. Classic migraine: effective prophylaxis with metoprolol. *Cephalalgia*. 1987;7(4):231-8.
265. Steiner TJ, Joseph R, Hedman C, Clifford Rose F. Metoprolol in the prophylaxis of migraine: parallel group comparison with placebo and dose-ranging follow-up. *Headache*. 1988;28:15-23.
266. Chowdhury D, Bansal L, Duggal A, Datta D, Mundra A, Krishnan A, et al. TOP-PRO study: A randomized double-blind controlled trial of topiramate versus propranolol for prevention of chronic migraine. *Cephalalgia*. 2021:3331024211047454.
267. van de Ven LLM, Franke CL, Koehler PJ, on Behalf of the Investigators. Prophylactic treatment of migraine with bisoprolol: a placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 1997;17:596-9.
268. Wörz R, Reinhardt-Benmalek B, Foh M, Grottemeyer KH, Scharafinski HW. [Prevention of migraine using bisoprolol. Results of a double-blind study versus metoprolol]. *Fortschr Med*. 1992;110(14):268-72.
269. Wörz R, Reinhardt-Benmalek B, Grottemeyer KH, Foh M. 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.
270. Briggs RS, Millac PA. Timolol in migraine prophylaxis. *Headache*. 1979;19:379-81.
271. Stellar S, Ahrens S, Meibohm AR, Reines AS. Migraine prevention with timolol. A double-blind crossover study. *Jama*. 1984;252:2576-80.
272. Tfelt-Hansen P, Standnes B, Kangasneimi P, Hakkarainen H, Olesen J. Timolol vs propranolol vs placebo in common migraine prophylaxis: a double-blind multicenter trial. *Acta Neurol Scand*. 1984;69(1):1-8.
273. Forssman B, Lindblad CJ, Zbornikova V. Atenolol for migraine prophylaxis. *Headache*. 1983;23:188-90.
274. Johannsson V, Nilsson LR, Widelius T. Atenolol in migraine prophylaxis: a double-blind cross-over multicenter study. *Headache*. 1987;27:372-4.
275. Stensrud P, Sjaastad O. Comparative trial of Tenormin (atenolol) and Inderal (propranolol) in migraine. *Headache*. 1980;20:204-7.
276. Schellenberg R, Lichtenthal A, Wohling H, Graf C, Brixius K. Nebivolol and Metoprolol for Treating Migraine: An Advance on beta-Blocker Treatment? *Headache*. 2008;48(1):118-25.
277. Nanda RN, Johnson RH, Gray J, Keogh HJ, Melville ID. A double blind trial of acebutolol for migraine prophylaxis. *Headache*. 1978;18:20-2.
278. Ekbohm K. Alprenolol for migraine prophylaxis. *Headache*. 1975;15:129-32.
279. Ekbohm K, Zetterman M. Oxprenolol in the treatment of migraine. *Acta Neurol Scand*. 1977;56:181-4.
280. Sjastaad O, Stenrud P. Clinical trial of a beta-receptor blocking agent (LB46) in migraine prophylaxis. *Acta Neurol Scand*. 1972;48:124-8.
281. Baker C. Double-blind evaluation of flunarizine and placebo in the prophylactic treatment of migraine. *Headache*. 1987;27:288.
282. Bono G, Manzoni GC, Martucci N, Baldrati A, Farina S, Cassabgi F, et al. Flunarizine in common migraine: Italian cooperative trial. II. Long-term follow-up. *Cephalalgia*. 1985;5 Suppl 2:155-8.
283. Centonze V, Tesaro P, Magrone D, Vio M, Macinagrossa G, Campanozzi F, et al. Efficacy and tolerability of flunarizine in the prophylaxis of migraine. *Cephalalgia*. 1985;2:163-8.
284. Diamond S, Freitag FG. A double blind trial of flunarizine in migraine prophylaxis. *Headache Quarterly Current Treatment and Research*. 1993;4:169-72.
285. Diener H, Matias-Guiu J, Hartung E, Pfaffenrath V, Ludin H, Nappi G, 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.

286. Diener HC. Flunarizine for migraine prophylaxis. In: Diener HC, editor. Drug treatment of migraine and other headaches. Basel: Karger; 2000. p. 269-78.
287. Gawel M, Kreeft J, Simard D, Nelson R. Flunarizine in the treatment of migraine with and without aura. *Canadian J Neurol Sci.* 1993;20(Suppl 2):S54.
288. Louis P. A double-blind placebo-controlled prophylactic study of flunarizine (Sibelium®) in migraine. *Headache.* 1981;21:235-9.
289. Manzoni GC, Bono G, Sacquegna T, Manna V, Lanfranchi M, Micieli G, et al. Flunarizine in common migraine: Italian cooperative trial. I. Short- term results and responders' definition. *Cephalalgia.* 1985;5 Suppl 2:149-53.
290. Sorensen PS, Hansen K, Olesen J. A placebo-controlled, double-blind, cross-over trial of flunarizine in common migraine. *Cephalalgia.* 1986;6:7-14.
291. Sorensen PS, Larsen BH, Rasmussen MJK, Kinge E, Iversen H, Alslev T, et al. Flunarizine versus metoprolol in migraine prophylaxis: a double-blind, randomized parallel group study of efficacy and tolerability. *Headache.* 1991;31:650-7.
292. McArthur JC, Marek K, Pestronk A, McArthur J, Peroutka SJ. Nifedipine in the prophylaxis of classic migraine: A crossover, double-masked, placebo-controlled study of headache frequency and side effects. *Neurology.* 1989;39:284-6.
293. Migraine Nimodipine European Study Group (MINES). European multicenter trial of nimodipine in the prophylaxis of common migraine (migraine without aura). *Headache.* 1989;29:633-8.
294. Lewis D, Ashwal S, Hershey A, Hirtz D, Yonker M, Silberstein S. Practice parameter: pharmacological treatment of migraine headache in children and adolescents: report of the American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology.* 2004;63(12):2215-24.
295. Li W, Liu R, Liu W, Li G, Chen C. The effect of topiramate versus flunarizine on the non-headache symptoms of migraine. *Int J Neurosci.* 2021;1-7.
296. Stubberud A, Flaaen NM, McCrory DC, Pedersen SA, Linde M. Flunarizine as prophylaxis for episodic migraine: a systematic review with meta-analysis. *Pain.* 2019;160(4):762-72.
297. Lin W, Lin CL, Hsu CY, Wei CY. Flunarizine Induced Parkinsonism in Migraine Group: A Nationwide Population-Based Study. *Front Pharmacol.* 2019;10:1495.
298. Brandes J, Saper J, Diamond M, Couch J, Lewis D, Schmitt J, et al. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291:965-73.
299. Diener HC, Tfelt-Hansen P, Dahlöf C, Lainez JM, Sandrini M, Wang S-J, et al. Topiramate in migraine prophylaxis: results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. *J Neurol.* 2004;251:943-50.
300. Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, Freitag FG, Ramadan N, Mathew N, et al. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache.* 2007;47(2):170-80.
301. Frank F, Ulmer H, Sidoroff V, Broessner G. CGRP-antibodies, topiramate and botulinum toxin type A in episodic and chronic migraine: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia.* 2021;41(11-12):1222-39.
302. Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R, Eldredge C, Collier W, Gradall A, et al. A Comparative Effectiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache. *PLoS One.* 2015;10(7):e0130733.
303. Lainez MJ, Freitag FG, Pfeil J, Ascher S, Olson WH, Schwalen S. Time course of adverse events most commonly associated with topiramate for migraine prevention. *Eur J Neurol.* 2007;14(8):900-6.
304. Reuter U, Ehrlich M, Gendolla A, Heinze A, Klatt J, Wen S, et al. Erenumab versus topiramate for the prevention of migraine - a randomised, double-blind, active-controlled phase 4 trial. *Cephalalgia.* 2021;3331024211053571.

305. Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby PJ. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2007;27(7):814-23.
306. Silberstein SD. Topiramate in Migraine Prevention: A 2016 Perspective. *Headache*. 2017;57(1):165-78.
307. Blumenfeld AM, Patel AT, Turner IM, Mullin KB, Manack Adams A, Rothrock JF. Patient-Reported Outcomes from a 1-Year, Real-World, Head-to-Head Comparison of OnabotulinumtoxinA and Topiramate for Headache Prevention in Adults With Chronic Migraine. *J Prim Care Community Health*. 2020;11:2150132720959936.
308. Krymchantowski AV, da Cunha Jevoux C, Bigal ME. Topiramate plus nortriptyline in the preventive treatment of migraine: a controlled study for nonresponders. *J Headache Pain*. 2012;13(1):53-9.
309. 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.
310. Freitag F, Collins S, Carlson H, Goldstein J, Saper J, Silberstein S, et al. A randomized trial of divalproex sodium extended-release tablets in migraine prophylaxis. *Neurology*. 2002;58:1652-9.
311. Cui XY, Sun SM, Liu J, Wu QY, Zhang JF, Li X. The efficacy and safety of valproate medications for migraine in adults: a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(10):5734-41.
312. Lampl C, Katsarava Z, Diener HC, Limmroth V. Lamotrigine reduces migraine aura and migraine attacks in patients with migraine with aura. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(12):1730-2.
313. Brighina F, Palermo A, Aloisio A, Francolini M, Giglia G, Fierro B. Levetiracetam in the prophylaxis of migraine with aura: a 6-month open-label study. *Clin Neuropharmacol*. 2006;29(6):338-42.
314. Sadeghian H, Motiei-Langroudi R. Comparison of Levetiracetam and sodium Valproate in migraine prophylaxis: A randomized placebo-controlled study. *Ann Indian Acad Neurol*. 2015;18(1):45-8.
315. Steiner TJ, Findley LJ, Yuen AWC. Lamotrigine versus placebo in the prophylaxis of migraine with and without aura. *Cephalalgia*. 1997;17:109-12.
316. Mohammadianejad SE, Abbasi V, Sajedi SA, Majdinasab N, Abdollahi F, Hajmanouchehri R, et al. Zonisamide versus topiramate in migraine prophylaxis: a double-blind randomized clinical trial. *Clin Neuropharmacol*. 2011;34(4):174-7.
317. Couch JR, Ziegler DK, Hassanein R. Amitriptyline in the prophylaxis of migraine. Effectiveness and relationship of antimigraine and antidepressant effects. *Neurology*. 1976;26(2):121-7.
318. Couch JR, Hassanein RS. Amitriptyline in migraine prophylaxis. *Arch Neurol*. 1979;36(11):695-9.
319. Ziegler DK, Hurwitz A, Hassanein RS, Kodanaz HA, Preskorn SH, Mason J. Migraine prophylaxis: a comparison of propranolol and amitriptyline. *Archives of Neurology*. 1987;44(5):486-9.
320. Gomersall JD, Stuart A. Amitriptyline in migraine prophylaxis. Changes in pattern of attacks during a controlled clinical trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1973;36(4):684-90.
321. Ziegler DK, Hurwitz A, Preskorn S, Hassanein R, Seim J. Propranolol and amitriptyline in prophylaxis of migraine. Pharmacokinetic and therapeutic effects. *Arch Neurol*. 1993;50(8):825-30.
322. Lampl C, Huber G, Adl J, Luthringshausen G, Franz G, Marecek S, et al. Two different doses of amitriptyline ER in the prophylaxis of migraine: long-term results and predictive factors. *Eur J Neurol*. 2009;16(8):943-8.
323. Burch R. Antidepressants for Preventive Treatment of Migraine. *Curr Treat Options Neurol*. 2019;21(4):18.

324. He A, Song D, Zhang L, Li C. Unveiling the relative efficacy, safety and tolerability of prophylactic medications for migraine: pairwise and network-meta analysis. *J Headache Pain*. 2017;18(1):26.
325. Dodick DW, Freitag F, Banks J, Saper J, Xiang J, Rupnow M, 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(3):542-59.
326. Couch JR. Amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine and chronic daily headache. *Headache*. 2010;51(1):33-51.
327. Gonçalves AL, Martini Ferreira A, Ribeiro RT, Zukerman E, Cipolla-Neto J, Peres MF. Randomised clinical trial comparing melatonin 3 mg, amitriptyline 25 mg and placebo for migraine prevention. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(10):1127-32.
328. Jacobs H. A trial of opipramol in the treatment of migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1972;35(4):500-4.
329. Bulut S, Berilgen MS, Baran A, Tekatas A, Atmaca M, Mungen B. Venlafaxine versus amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine: randomized, double-blind, crossover study. *Clin Neurol Neurosurg*. 2004;107(1):44-8.
330. Ozyalcin SN, Talu GK, Kiziltan E, Yucel B, Ertas M, Disci R. The efficacy and safety of venlafaxine in the prophylaxis of migraine. *Headache*. 2005;45(2):144-52.
331. Hedayat M, Nazarbaghi S, Heidari M, Sharifi H. Venlafaxine can reduce the migraine attacks as well as amitriptyline: A noninferiority randomized trial. *Clin Neurol Neurosurg*. 2022;214:107151.
332. Diener HC, Hartung E, Chrubasik J, Evers S, Schoenen J, Eikermann A, et al. A comparative study of oral acetylsalicylic acid and metoprolol for the prophylactic treatment of migraine. A randomized, controlled, double-blind, parallel group phase III study. *Cephalalgia*. 2001;21(2):120-8.
333. Grottemeyer K, Scharafinski H, Schlake H, Husstedt IW. Acetylsalicylic acid vs metoprolol in migraine prophylaxis - a double blind cross-over study. *Headache*. 1990;30:639-41.
334. Buring JE, Peto R, Hennekens CH. Low-dose aspirin for migraine prophylaxis. *JAMA*. 1990;264:1711-3.
335. Bensenor IM, Cook NR, Lee IM, Chown MJ, Hennekens CH, Buring JE. Low-dose aspirin for migraine prophylaxis in women. *Cephalalgia*. 2001;21(3):175-83.
336. Solomon GD, Kunkel RS. Flurbiprofen in the prophylaxis of migraine. *Cleve Clin J Med*. 1993;60(1):43-8.
337. Pfaffenrath V, Wessely P, Meyer C, Isler HR, Evers S, Grottemeyer KH, et al. Magnesium in the prophylaxis of migraine - a double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 1996;16:436-40.
338. Peikert A, Wilimzig C, Köhne-Volland R. Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multi-center, placebo-controlled and double-blind randomized study. *Cephalalgia*. 1996;16:257-63.
339. Karimi N, Razian A, Heidari M. The efficacy of magnesium oxide and sodium valproate in prevention of migraine headache: a randomized, controlled, double-blind, crossover study. *Acta Neurol Belg*. 2021;121(1):167-73.
340. Khani S, Hejazi SA, Yaghoubi M, Sharifipour E. Comparative study of magnesium, sodium valproate, and concurrent magnesium-sodium valproate therapy in the prevention of migraine headaches: a randomized controlled double-blind trial. *The Journal of Headache and Pain*. 2021;22(1):21.
341. Diener HC, Rahlfs VW, Danesch U. The first placebo-controlled trial of a special butterbur root extract for the prevention of migraine: reanalysis of efficacy criteria. *Eur Neurol*. 2004;51(2):89-97.

342. Lipton RB, Gobel H, Einhaupl KM, Wilks K, Mauskop A. Petasites hybridus root (butterbur) is an effective preventive treatment for migraine. *Neurology*. 2004;63(12):2240-4.
343. Pfaffenrath V, Diener HC, Fischer M, Friede M, Henneicke-von Zepelin HH, on behalf of the Investigators. The efficacy and safety of Tanacetum parthenium (feverfew) in migraine prophylaxis--a double-blind, multicentre, randomized placebo-controlled dose-response study. *Cephalalgia*. 2002;22:523-32.
344. Diener HC, Pfaffenrath V, Schnitker J, Friede M, Henneicke-von Zepelin HH. Efficacy and safety of 6.25 mg t.i.d. feverfew CO<sub>2</sub>-extract (MIG-99) in migraine prevention--a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2005;25(11):1031-41.
345. Pareek A, Suthar M, Rathore GS, Bansal V. Feverfew (Tanacetum parthenium L.): A systematic review. *Pharmacogn Rev*. 2011;5(9):103-10.
346. Bigal M, Rapoport A, Sheftell F, Tepper D, Tepper S. Memantine in the preventive treatment of refractory migraine. *Headache*. 2008;48(9):1337-42.
347. Shanmugam S, Karunaikadal K, Varadarajan S, Krishnan M. Memantine Ameliorates Migraine Headache. *Ann Indian Acad Neurol*. 2019;22(3):286-90.
348. Assarzagdegan F, Sistanizad M. Tolerability and Efficacy of Memantine as Add on Therapy in Patients with Migraine. *Iran J Pharm Res*. 2017;16(2):791-7.
349. Noruzzadeh R, Modabbernia A, Aghamollai V, Ghaffarpour M, Harirchian MH, Salahi S, et al. Memantine for Prophylactic Treatment of Migraine Without Aura: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Headache*. 2016;56(1):95-103.
350. Millán-Guerrero RO, Isais-Millán R, Benjamín TH, Tene CE. Nalpha-methyl histamine safety and efficacy in migraine prophylaxis: phase III study. *Can J Neurol Sci*. 2006;33(2):195-9.
351. Millan-Guerrero RO, Isais-Millan R, Barreto-Vizcaino S, Gutierrez I, Rivera-Castano L, Trujillo-Hernandez B, et al. Subcutaneous histamine versus topiramate in migraine prophylaxis: a double-blind study. *Eur Neurol*. 2008;59(5):237-42.
352. Millan-Guerrero RO, Isais-Millan R, Barreto-Vizcaino S, Rivera-Castano L, Garcia-Solorzano A, Lopez-Blanca C, et al. Subcutaneous histamine versus sodium valproate in migraine prophylaxis: a randomized, controlled, double-blind study. *Eur J Neurol*. 2007;14(10):1079-84.
353. Bussone G, Cerbo R, Martucci N, Micieli G, Zanferrari C, Grazi L, et al. Alpha-dihydroergocryptine in the prophylaxis of migraine: a multicenter double-blind study versus flunarizine. *Headache*. 1999;39:426-31.
354. Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M. High-dose power riboflavin as a novel prophylactic antimigraine therapy: results from a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Cephalalgia*. 1997;17:244.
355. Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M. Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis - A randomized controlled trial. *Neurology*. 1998;50:466-70.
356. Sandor PS, Di Clemente L, Coppola G, Saenger U, Fumal A, Magis D, et al. Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2005;64(4):713-5.
357. Slater SK, Nelson TD, Kabbouche MA, Lecates SL, Horn P, Segers A, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled, crossover, add-on study of CoEnzyme Q10 in the prevention of pediatric and adolescent migraine. *Cephalalgia*. 2011;31(8):897-905.
358. Gaul C, Diener HC, Danesch U, Migravent Study G. Improvement of migraine symptoms with a proprietary supplement containing riboflavin, magnesium and Q10: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *J Headache Pain*. 2015;16:516.
359. Mathew NT, Rapoport A, Saper J, Magnus L, Klapper J, Ramadan N, et al. Efficacy of gabapentin in migraine prophylaxis. *Headache*. 2001;41:119-28.
360. Di Trapani G, Mei D, Marra C, Mazza S, Capuano A. Gabapentin in the prophylaxis of migraine: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2000;20:345.
361. Silberstein S, Goode-Sellers S, Twomey C, Saiers J, Ascher J. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial of gabapentin enacarbil for migraine prophylaxis. *Cephalalgia*. 2013;33(2):101-11.

362. Evers S, Frese A, Summ O, Husstedt IW, Marziniak M. Levetiracetam in the prophylactic treatment of episodic migraine: A prospective open label study. *Cephalalgia*. 2022;3331024221103815.
363. Ripa P, Ornello R, Pistoia F, Carolei A, Sacco S. The renin–angiotensin system: a possible contributor to migraine pathogenesis and prophylaxis. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2014;14(9):1043-55.
364. Schrader H, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril): randomized, placebo controlled, crossover study. *BMJ*. 2001;322:19-22.
365. Sonbolestan SA, Heshmat K, Javanmard SH, Saadatnia M. Efficacy of Enalapril in Migraine Prophylaxis: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Int J Prev Med*. 2013;4(1):72-7.
366. Paterna S, di Pasquale P, Martino S, Arrostuto A, Ingurgio NC, Parrinello G, et al. [Captopril versus placebo in the prevention of hemicrania without aura. A randomized double-blind study]. *Clin Ter*. 1992;141(12):475-81.
367. Tronvik E, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;289(1):65-9.
368. Stovner LJ, Linde M, Gravdahl GB, Tronvik E, Aamodt AH, Sand T, et al. A comparative study of candesartan versus propranolol for migraine prophylaxis: A randomised, triple-blind, placebo-controlled, double cross-over study. *Cephalalgia*. 2014;34(7):523-32.
369. Diener HC, Gendolla A, Feuersenger A, Evers S, Straube A, Schumacher H, et al. Telmisartan in migraine prophylaxis: a randomized, placebo-controlled trial. *Cephalalgia*. 2009.
370. Diener H-C, Gaul C, Kropp P, et al. Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1-Leitlinie [<https://www.dgn.org/leitlinien>]. *Deutsche Gesellschaft für Neurologie*; 2018 [
371. Tassorelli C, Diener HC, Dodick DW, Silberstein SD, Lipton RB, Ashina M, et al. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults. *Cephalalgia*. 2018;333102418758283.
372. Berger A, Bloudek LM, Varon SF, Oster G. Adherence with migraine prophylaxis in clinical practice. *Pain Pract*. 2012;12(7):541-9.
373. Varnado OJ, Manjelienskaia J, Ye W, Perry A, Schuh K, Wenzel R. Treatment Patterns for Calcitonin Gene-Related Peptide Monoclonal Antibodies Including Galcanezumab versus Conventional Preventive Treatments for Migraine: A Retrospective US Claims Study. *Patient Prefer Adherence*. 2022;16:821-39.
374. Goadsby PJ, Edvinsson L. Sumatriptan reverses the changes in calcitonin gene-related peptide seen in the headache phase of migraine. *Cephalalgia*. 1991;11 Suppl 11:3-4.
375. Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol*. 1993;33(1):48-56.
376. Olesen J, Diener HC, Husstedt IW, Goadsby PJ, Hall D, Meier U, et al. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *N Engl J Med*. 2004;350(11):1104-10.
377. Shi L, Lehto SG, Zhu DX, Sun H, Zhang J, Smith BP, et al. Pharmacologic Characterization of AMG 334, a Potent and Selective Human Monoclonal Antibody against the Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor. *J Pharmacol Exp Ther*. 2016;356(1):223-31.
378. Johnson KW, Morin SM, Wroblewski VJ, Johnson MP. Peripheral and central nervous system distribution of the CGRP neutralizing antibody [(125)I] galcanezumab in male rats. *Cephalalgia*. 2019;39(10):1241-8.
379. Yuan H, Spare NM, Silberstein SD. Targeting CGRP for the Prevention of Migraine and Cluster Headache: A Narrative Review. *Headache*. 2019;59 Suppl 2:20-32.

380. Basedau H, Sturm LM, Mehnert J, Peng KP, Schellong M, May A. Migraine monoclonal antibodies against CGRP change brain activity depending on ligand or receptor target - an fMRI study. *Elife*. 2022;11.
381. Diener H, Holle-Lee D, Gaul C. *Therapietabellen Kopfschmerz*. Kulmbach: mgo Fachverlage; 2022.
382. Goadsby PJ, Reuter U, Hallstrom Y, Broessner G, Bonner JH, Zhang F, et al. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *N Engl J Med*. 2017;377(22):2123-32.
383. Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, Kudrow D, Lanteri-Minet M, Osipova V, et al. ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia*. 2018;38(6):1026-37.
384. Reuter U, Goadsby J, Lanteri-Minet M, Ferrari M, Wen S, Hours-Zesiger P, et al. Efficacy and safety of erenumab in episodic migraine patients with 2-4 prior preventive treatment failures: results from the phase 3b LIBERTY study. *Migraine Trust International Symposium*. 2018;September, 2018.
385. Tepper S, Ashina M, Reuter U, Brandes JL, Dolezil D, Silberstein S, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2017;16(6):425-34.
386. Schwedt T, Reuter U, Tepper S, Ashina M, Kudrow D, Broessner G, et al. Early onset of efficacy with erenumab in patients with episodic and chronic migraine. *J Headache Pain*. 2018;19(1):92.
387. Sun H, Dodick DW, Silberstein S, Goadsby PJ, Reuter U, Ashina M, 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(4):382-90.
388. Ashina M, Goadsby PJ, Reuter U, Silberstein S, Dodick DW, Xue F, 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(5):1716-25.
389. Yang Y, Chen M, Wu D, Sun Y, Jiang F, Chen Z, et al. Optimal Dose of Erenumab for Preventive Treatment of Episodic Migraine: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Neuropharmacol*. 2022;20(2):460-70.
390. Tepper SJ, Sheikh HU, Dougherty CO, Nahas SJ, Winner PK, Karanam AK, et al. Erenumab dosage for migraine prevention: An evidence-based narrative review with recommendations. *Headache*. 2022;62(4):420-35.
391. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Effect of Fremanezumab Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;319(19):1999-2008.
392. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *N Engl J Med*. 2017;377(22):2113-22.
393. Blumenfeld AM, Stevanovic DM, Ortega M, Cohen JM, Seminerio MJ, Yang R, et al. No "Wearing-Off Effect" Seen in Quarterly or Monthly Dosing of Fremanezumab: Subanalysis of a Randomized Long-Term Study. *Headache*. 2020;60(10):2431-43.
394. Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, Carter JN, Ailani J, Conley RR. Evaluation of Galcanezumab for the Prevention of Episodic Migraine: The EVOLVE-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2018;75(9):1080-8.
395. Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, Ossipov MH, Kim BK, Yang JY. 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(8):1442-54.
396. Rosen N, Pearlman E, Ruff D, Day K, Jim Nagy A. 100% Response Rate to Galcanezumab in Patients With Episodic Migraine: A Post Hoc Analysis of the Results From Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled EVOLVE-1 and EVOLVE-2 Studies. *Headache*. 2018;58(9):1347-57.

397. Ashina M, Saper J, Cady R, Schaeffler BA, Biondi DM, Hirman J, et al. Eptinezumab in episodic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). *Cephalalgia*. 2020;40(3):241-54.
398. Winner PK, McAllister P, Chakhava G, Ailani J, Ettrup A, Krog Josiassen M, 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(23):2348-56.
399. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Silberstein SD, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia*. 2010;30(7):793-803.
400. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, DeGryse RE, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia*. 2010;30(7):804-14.
401. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache*. 2010;50(6):921-36.
402. Silberstein SD, Blumenfeld AM, Cady RK, Turner IM, Lipton RB, Diener HC, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: PREEMPT 24-week pooled subgroup analysis of patients who had acute headache medication overuse at baseline. *J Neurol Sci*. 2013;331(1-2):48-56.
403. Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby PJ, et al. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2007;27(7):814-23.
404. Diener HC, Dodick DW, Goadsby PJ, Bigal ME, Bussone G, Silberstein SD, et al. Utility of topiramate for the treatment of patients with chronic migraine in the presence or absence of acute medication overuse. *Cephalalgia*. 2009;29(10):1021-7.
405. Silberstein S, Lipton R, Dodick D, Freitag F, Mathew N, Brandes J, et al. Topiramate treatment of chronic migraine: a randomized, placebo-controlled trial of quality of life and other efficacy measures. *Headache*. 2009;49(8):1153-62.
406. Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, Friedman DI, Selzler KJ, Aurora SK. Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology*. 2018;91(24):e2211-e21.
407. Dodick DW, Lipton RB, Silberstein S, Goadsby PJ, Biondi D, Hirman J, et al. Eptinezumab for prevention of chronic migraine: A randomized phase 2b clinical trial. *Cephalalgia*. 2019;39(9):1075-85.
408. Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, Reuter U, Terwindt G, Mitsikostas DD, et al. European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *J Headache Pain*. 2019;20(1):6.
409. American Headache S. The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice. *Headache*. 2019;59(1):1-18.
410. Scheffler A, Messel O, Wurthmann S, Nsaka M, Kleinschnitz C, Glas M, et al. Erenumab in highly therapy-refractory migraine patients: First German real-world evidence. *J Headache Pain*. 2020;21(1):84.
411. Barbanti P, Egeo G, Aurilia C, d'Onofrio F, Albanese M, Cetta I, et al. Fremanezumab in the prevention of high-frequency episodic and chronic migraine: a 12-week, multicenter, real-life, cohort study (the FRIEND study). *J Headache Pain*. 2022;23(1):46.
412. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, Wen S, Hours-Zesiger P, Ferrari MD, 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.



413. Ashina M, Tepper S, Brandes JL, Reuter U, Boudreau G, Dolezil D, et al. Efficacy and safety of erenumab (AMG334) in chronic migraine patients with prior preventive treatment failure: A subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2018;38(10):1611-21.
414. Ruff DD, Ford JH, Tockhorn-Heidenreich A, Sexson M, Govindan S, Pearlman EM, et al. Efficacy of galcanezumab in patients with chronic migraine and a history of preventive treatment failure. *Cephalalgia*. 2019;39(8):931-44.
415. Pazdera L, Cohen JM, Ning X, Campos VR, Yang R, Pozo-Rosich P. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Migraine: Subgroup Analysis by Number of Prior Preventive Treatments with Inadequate Response. *Cephalalgia*. 2021;41(10):1075-88.
416. Mulleners WM, Kim BK, Láinez MJA, Lanteri-Minet M, Pozo-Rosich P, Wang S, 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(10):814-25.
417. Ashina M, Lanteri-Minet M, Pozo-Rosich P, Ettrup A, Christoffersen CL, Josiassen MK, et al. Safety and efficacy of eptinezumab for migraine prevention in patients with two-to-four previous preventive treatment failures (DELIVER): a multi-arm, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol*. 2022;21(7):597-607.
418. Bigal ME, Dodick DW, Krymchantowski AV, VanderPluym JH, Tepper SJ, Aycardi E, et al. TEV-48125 for the preventive treatment of chronic migraine: Efficacy at early time points. *Neurology*. 2016;87(1):41-8.
419. Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, Conway CM, Forshaw M, Stock EG, 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.
420. Kuruppu DK, North JM, Kovacic AJ, Dong Y, Pearlman EM, Hutchinson SL. Onset, Maintenance, and Cessation of Effect of Galcanezumab for Prevention of Migraine: A Narrative Review of Three Randomized Placebo-Controlled Trials. *Adv Ther*. 2021;38(3):1614-26.
421. Lipton RB, Goadsby PJ, Smith J, Schaeffler BA, Biondi DM, Hirman J, et al. Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2. *Neurology*. 2020;94(13):e1365-e77.
422. Goadsby PJ, Dodick DW, Martinez JM, Ferguson MB, Oakes TM, Zhang Q, et al. Onset of efficacy and duration of response of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: a post-hoc analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90(8):939-44.
423. Ornello R, Baraldi C, Guerzoni S, Lambro G, Andreou AP, Raffaelli B, et al. Comparing the relative and absolute effect of erenumab: is a 50% response enough? Results from the ESTEEMen study. *J Headache Pain*. 2022;23(1):38.
424. Cohen JM, Dodick DW, Yang R, Newman LC, Li T, Aycardi E, et al. Fremanezumab as Add-On Treatment for Patients Treated With Other Migraine Preventive Medicines. *Headache*. 2017;57(9):1375-84.
425. Scuteri D, Tonin P, Nicotera P, Vulnera M, Altieri GC, Tarsitano A, et al. Pooled Analysis of Real-World Evidence Supports Anti-CGRP mAbs and OnabotulinumtoxinA Combined Trial in Chronic Migraine. *Toxins (Basel)*. 2022;14(8).
426. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, Wen S, Hours-Zesiger P, Ferrari MD, 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(10161):2280-7.
427. Bigal ME, Dodick DW, Rapoport AM, Silberstein SD, Ma Y, Yang R, 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(11):1081-90.

428. Marmura MJ, Diener H-C, Cowan RP, Tepper SJ, Diamond ML, Starling AJ, et al. Preventive migraine treatment with eptinezumab reduced acute headache medication and headache frequency to below diagnostic thresholds in patients with chronic migraine and medication-overuse headache. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2021;61(22 September 2021 <https://doi.org/10.1111/head.14206>):1421-31.
429. Stauffer VL, Wang S, Voulgaropoulos M, Skljarevski V, Kovacic A, Aurora SK. Effect of Galcanezumab Following Treatment Cessation in Patients With Migraine: Results From 2 Randomized Phase 3 Trials. *Headache*. 2019;59(6):834-47.
430. Raffaelli B, Mussetto V, Israel H, Neeb L, Reuter U. Erenumab and galcanezumab in chronic migraine prevention: effects after treatment termination. *J Headache Pain*. 2019;20(1):66.
431. Raffaelli B, Terhart M, Overeem LH, Mecklenburg J, Neeb L, Steinicke M, et al. Migraine evolution after the cessation of CGRP(-receptor) antibody prophylaxis: a prospective, longitudinal cohort study. *Cephalgia*. 2022;42(4-5):326-34.
432. Terhart M, Mecklenburg J, Neeb L, Overeem LH, Siebert A, Steinicke M, et al. Deterioration of headache impact and health-related quality of life in migraine patients after cessation of preventive treatment with CGRP(-receptor) antibodies. *J Headache Pain*. 2021;22(1):158.
433. Goßrau G, Förderreuther S, Ruscheweyh R, Ruschil V, Sprenger T, Lewis D, et al. Konsensusstatement der Migräne- und Kopfschmerzgesellschaften (DMKG, ÖKSG & SKG) zur Therapiedauer der medikamentösen Migräneprophylaxe. *Nervenarzt*. 2022.
434. Goßrau G, Förderreuther S, Ruscheweyh R, Ruschil V, Sprenger T, Lewis D, et al. Konsensusstatement der Migräne- und Kopfschmerzgesellschaften (DMKG, ÖKSG & SKG) zur Therapiedauer der medikamentösen Migräneprophylaxe. *Schmerz*. 2022.
435. Raffaelli B, Terhart M, Mecklenburg J, Neeb L, Overeem LH, Siebert A, et al. Resumption of migraine preventive treatment with CGRP(-receptor) antibodies after a 3-month drug holiday: a real-world experience. *J Headache Pain*. 2022;23(1):40.
436. Overeem LH, Peikert A, Hofacker MD, Kamm K, Ruscheweyh R, Gendolla A, et al. Effect of antibody switch in non-responders to a CGRP receptor antibody treatment in migraine: A multi-center retrospective cohort study. *Cephalgia*. 2022;42(4-5):291-301.
437. Ray JC, Allen P, Bacsı A, Bosco JJ, Chen L, Eller M, et al. Inflammatory complications of CGRP monoclonal antibodies: a case series. *J Headache Pain*. 2021;22(1):121.
438. Ray JC, Kapoor M, Stark RJ, Wang SJ, Bendtsen L, Matharu M, et al. Calcitonin gene related peptide in migraine: current therapeutics, future implications and potential off-target effects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92(12):1325-34.
439. Ashina M, Dodick D, Goadsby PJ, Reuter U, Silberstein S, Zhang F, et al. Erenumab (AMG 334) in episodic migraine: Interim analysis of an ongoing open-label study. *Neurology*. 2017;89(12):1237-43.
440. Silberstein SD, McAllister P, Ning X, Faulhaber N, Lang N, Yeung P, et al. Safety and Tolerability of Fremanezumab for the Prevention of Migraine: A Pooled Analysis of Phases 2b and 3 Clinical Trials. *Headache*. 2019;59(6):880-90.
441. de Vries Lentsch S, Heleen van der Arend BW, Maassen van den Brink A, Terwindt GM. Blood Pressure in Migraine Patients Treated With Monoclonal Anti-CGRP (receptor) Antibodies: A Prospective Follow-up Study. *Neurology*. 2022.
442. Depre C, Antalik L, Starling A, Koren M, Eisele O, Lenz RA, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effect of Erenumab on Exercise Time During a Treadmill Test in Patients With Stable Angina. *Headache*. 2018;58(5):715-23.
443. Ruscheweyh R, Förderreuther S, Gaul C, Gendolla A, Holle-Lee D, Jürgens T, et al. Therapie der chronischen Migräne mit BotulinumneurotoxinA. *Nervenarzt*. 2018;89(12):1355-64.
444. Burstein R, Blumenfeld AM, Silberstein SD, Manack Adams A, Brin MF. Mechanism of Action of OnabotulinumtoxinA in Chronic Migraine: A Narrative Review. *Headache*. 2020;60(7):1259-72.
445. Whitcup SM, Turkel CC, DeGryse RE, Brin MF. Development of onabotulinumtoxinA for chronic migraine. *Ann N Y Acad Sci*. 2014;1329:67-80.

446. Zhang X, Strassman AM, Novack V, Brin MF, Burstein R. Extracranial injections of botulinum neurotoxin type A inhibit intracranial meningeal nociceptors' responses to stimulation of TRPV1 and TRPA1 channels: Are we getting closer to solving this puzzle? *Cephalalgia*. 2016;36(9):875-86.
447. Cai BB, Francis J, Brin MF, Broide RS. Botulinum neurotoxin type A-cleaved SNAP25 is confined to primary motor neurons and localized on the plasma membrane following intramuscular toxin injection. *Neuroscience*. 2017;352:155-69.
448. Aoki KR. Pharmacology and immunology of botulinum neurotoxins. *Int Ophthalmol Clin*. 2005;45(3):25-37.
449. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Silberstein SD, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia*. 2010;30(7):793-803.
450. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, DeGryse RE, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia*. 2010;30(7):804-14.
451. Blumenfeld AM, Stark RJ, Freeman MC, Orejudos A, Manack Adams A. Long-term study of the efficacy and safety of OnabotulinumtoxinA for the prevention of chronic migraine: COMPEL study. *J Headache Pain*. 2018;19(1):13.
452. Ahmed F, Gaul C, Garcia-Monco JC, Sommer K, Martelletti P, Investigators RP. An open-label prospective study of the real-life use of onabotulinumtoxinA for the treatment of chronic migraine: the REPOSE study. *J Headache Pain*. 2019;20(1):26.
453. Negro A, Curto M, Lionetto L, Martelletti P. A two years open-label prospective study of OnabotulinumtoxinA 195 U in medication overuse headache: a real-world experience. *J Headache Pain*. 2015;17:1.
454. Boudreau G, Finkelstein I, Graboski C, Ong M, Christie S, Sommer K, et al. OnabotulinumtoxinA Improves Quality of Life in Chronic Migraine: The PREDICT Study. *Can J Neurol Sci*. 2022;49(4):540-52.
455. Becker WJ, Boudreau G, Finkelstein I, Graboski C, Ong M, Christie S, et al. OnabotulinumtoxinA Reduces Health Resource Utilization in Chronic Migraine: PREDICT Study. *Can J Neurol Sci*. 2022:1-10.
456. Vikelis M, Argyriou AA, Dermitzakis EV, Spingos KC, Makris N, Kararizou E. Sustained onabotulinumtoxinA therapeutic benefits in patients with chronic migraine over 3 years of treatment. *J Headache Pain*. 2018;19(1):87.
457. Guerzoni S, Pellesi L, Baraldi C, Cainazzo MM, Negro A, Martelletti P, et al. Long-term Treatment Benefits and Prolonged Efficacy of OnabotulinumtoxinA in Patients Affected by Chronic Migraine and Medication Overuse Headache over 3 Years of Therapy. *Frontiers in Neurology*. 2017;8.
458. Santoro A, Copetti M, Miscio AM, Leone MA, Fontana A. Chronic migraine long-term regular treatment with onabotulinumtoxinA: a retrospective real-life observational study up to 4 years of therapy. *Neurol Sci*. 2020;41(7):1809-20.
459. Lanteri-Minet M, Ducros A, Francois C, Olewinska E, Nikodem M, Dupont-Benjamin L. Effectiveness of onabotulinumtoxinA (BOTOX®) for the preventive treatment of chronic migraine: A meta-analysis on 10 years of real-world data. *Cephalalgia*. 2022:3331024221123058.
460. Quintas S, García-Azorín D, Heredia P, Talavera B, Gago-Veiga AB, Guerrero Á L. Wearing Off Response to OnabotulinumtoxinA in Chronic Migraine: Analysis in a Series of 193 Patients. *Pain Med*. 2019;20(9):1815-21.
461. Masters-Israilov A, Robbins MS. OnabotulinumtoxinA Wear-off Phenomenon in the Treatment of Chronic Migraine. *Headache*. 2019;59(10):1753-61.

462. Guerzoni S, Pellesi L, Baraldi C, Pini LA. Increased efficacy of regularly repeated cycles with OnabotulinumtoxinA in MOH patients beyond the first year of treatment. *J Headache Pain*. 2015;17(1):48.
463. Cernuda-Morollón E, Ramón C, Larrosa D, Alvarez R, Riesco N, Pascual J. Long-term experience with onabotulinumtoxinA in the treatment of chronic migraine: What happens after one year? *Cephalalgia*. 2015;35(10):864-8.
464. Ching J, Tinsley A, Rothrock J. Prognosis Following Discontinuation of OnabotulinumA Therapy in "Super-responding" Chronic Migraine Patients. *Headache*. 2019;59(8):1279-85.
465. National Institute for Health and Care Excellence. Botulinum toxin type A for the prevention of headaches in adults with chronic migraine 2012.
466. Herd CP, Tomlinson CL, Rick C, Scotton WJ, Edwards J, Ives NJ, et al. Cochrane systematic review and meta-analysis of botulinum toxin for the prevention of migraine. *BMJ Open*. 2019;9(7):e027953.
467. Rothrock JF, Adams AM, Lipton RB, Silberstein SD, Jo E, Zhao X, et al. FORWARD Study: Evaluating the Comparative Effectiveness of OnabotulinumtoxinA and Topiramate for Headache Prevention in Adults With Chronic Migraine. *Headache*. 2019;59(10):1700-13.
468. Mathew NT, Jaffri SF. A double-blind comparison of onabotulinumtoxinA (BOTOX) and topiramate (TOPAMAX) for the prophylactic treatment of chronic migraine: a pilot study. *Headache*. 2009;49(10):1466-78.
469. Cady RK, Schreiber CP, Porter JA, Blumenfeld AM, Farmer KU. A multi-center double-blind pilot comparison of onabotulinumtoxinA and topiramate for the prophylactic treatment of chronic migraine. *Headache*. 2011;51(1):21-32.
470. Blumenfeld AM, Schim JD, Chippendale TJ. Botulinum toxin type A and divalproex sodium for prophylactic treatment of episodic or chronic migraine. *Headache*. 2008;48(2):210-20.
471. Magalhaes E, Menezes C, Cardeal M, Melo A. Botulinum toxin type A versus amitriptyline for the treatment of chronic daily migraine. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010;112(6):463-6.
472. Pellesi L, Do TP, Ashina H, Ashina M, Burstein R. Dual Therapy With Anti-CGRP Monoclonal Antibodies and Botulinum Toxin for Migraine Prevention: Is There a Rationale? *Headache*. 2020;60(6):1056-65.
473. Kollwe K, Escher CM, Wulff DU, Fathi D, Paracka L, Mohammadi B, et al. Long-term treatment of chronic migraine with OnabotulinumtoxinA: efficacy, quality of life and tolerability in a real-life setting. *J Neural Transm (Vienna)*. 2016;123(5):533-40.
474. Aicua-Rapun I, Martínez-Velasco E, Rojo A, Hernando A, Ruiz M, Carreres A, et al. Real-life data in 115 chronic migraine patients treated with Onabotulinumtoxin A during more than one year. *J Headache Pain*. 2016;17(1):112.
475. Ornello R, Baraldi C, Ahmed F, Negro A, Miscio AM, Santoro A, et al. Excellent Response to OnabotulinumtoxinA: Different Definitions, Different Predictors. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(17):10975.
476. Andreou AP, Trimboli M, Al-Kaisy A, Murphy M, Palmisani S, Fenech C, et al. Prospective real-world analysis of OnabotulinumtoxinA in chronic migraine post-National Institute for Health and Care Excellence UK technology appraisal. *Eur J Neurol*. 2018;25(8):1069-e83.
477. Khanal S, Underwood M, Naghdi S, Brown A, Duncan C, Matharu M, et al. A systematic review of economic evaluations of pharmacological treatments for adults with chronic migraine. *The Journal of Headache and Pain*. 2022;23(1):122.
478. Herd CP, Tomlinson CL, Rick C, Scotton WJ, Edwards J, Ives N, et al. Botulinum toxins for the prevention of migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;6:CD011616.
479. Bruloy E, Sinna R, Grolleau JL, Bout-Roumazeilles A, Berard E, Chaput B. Botulinum Toxin versus Placebo: A Meta-Analysis of Prophylactic Treatment for Migraine. *Plast Reconstr Surg*. 2019;143(1):239-50.

480. Shuhendler AJ, Lee S, Siu M, Ondovcik S, Lam K, Alabdullatif A, 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(7):784-91.
481. Martinelli D, Arceri S, De Icco R, Allena M, Guaschino E, Ghiotto N, et al. BoNT-A efficacy in high frequency migraine: an open label, single arm, exploratory study applying the PREEMPT paradigm. *Cephalalgia*. 2022;42(2):170-5.
482. Overeem LH, Raffaelli B, Mecklenburg J, Kelderman T, Neeb L, Reuter U. Indirect Comparison of Topiramate and Monoclonal Antibodies Against CGRP or Its Receptor for the Prophylaxis of Episodic Migraine: A Systematic Review with Meta-Analysis. *CNS Drugs*. 2021;35(8):805-20.
483. Vandervorst F, Van Deun L, Van Dycke A, Paemeleire K, Reuter U, Schoenen J, et al. CGRP monoclonal antibodies in migraine: an efficacy and tolerability comparison with standard prophylactic drugs. *The Journal of Headache and Pain*. 2021;22(1):128.
484. Wang X, Chen Y, Song J, You C. Efficacy and Safety of Monoclonal Antibody Against Calcitonin Gene-Related Peptide or Its Receptor for Migraine: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2021;12:649143.
485. Yang CP, Zeng BY, Chang CM, Shih PH, Yang CC, Tseng PT, et al. Comparative Effectiveness and Tolerability of the Pharmacology of Monoclonal Antibodies Targeting the Calcitonin Gene-Related Peptide and Its Receptor for the Prevention of Chronic Migraine: a Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Neurotherapeutics*. 2021;18(4):2639-50.
486. Alasad YW, Asha MZ. Monoclonal antibodies as a preventive therapy for migraine: A meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020;195:105900.
487. Soni P, Chawla E. Efficacy and safety of anti-calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies for treatment of chronic migraine: A systematic review and network meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2021;209:106893.
488. Ren Z, Zhang H, Wang R, Yuan Q, Pan L, Chen C. The treatment efficacy of galcanezumab for migraine: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Neurol Neurosurg*. 2019;186:105428.
489. Croop R, Lipton RB, Kudrow D, Stock DA, Kamen L, Conway CM, et al. Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2020.
490. Johnston KM, L'Italien G, Popoff E, Powell L, Croop R, Thiry A, et al. Mapping Migraine-Specific Quality of Life to Health State Utilities in Patients Receiving Rimegepant. *Advances in therapy*. 2021;38(10):5209-20.
491. Mullin K, Kudrow D, Croop R, Lovegren M, Conway CM, Coric V, et al. Potential for treatment benefit of small molecule CGRP receptor antagonist plus monoclonal antibody in migraine therapy. *Neurology*. 2020;94(20):e2121-e5.
492. Berman G, Croop R, Kudrow D, Halverson P, Lovegren M, Thiry AC, et al. Safety of rimegepant, an oral CGRP receptor antagonist, plus CGRP monoclonal antibodies for migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2020;60(8):1734-42.
493. Hargreaves R, Olesen J. Calcitonin gene-related peptide modulators—The history and renaissance of a new migraine drug class. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2019;59(6):951-70.
494. Goadsby PJ, Dodick DW, Ailani J, Trugman JM, Finnegan M, Lu K, et al. Safety, tolerability, and efficacy of orally administered atogepant for the prevention of episodic migraine in adults: a double-blind, randomised phase 2b/3 trial. *The Lancet Neurology*. 2020;19(9):727-37.
495. Croop R, Lipton RB, Kudrow D, Stock DA, Kamen L, Conway CM, et al. Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2021;397(10268):51-60.
496. Min KC, Kraft WK, Bondiskey P, Colón-González F, Liu W, Xu J, et al. Atogepant is not associated with clinically meaningful alanine aminotransferase elevations in healthy adults. *Clinical and Translational Science*. 2021;14(2):599-605.

497. Ailani J, Lipton RB, Goadsby PJ, Guo H, Miceli R, Severt L, et al. Atogepant for the preventive treatment of migraine. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(8):695-706.
498. Andrade RJ, Aithal GP, Björnsson ES, Kaplowitz N, Kullak-Ublick GA, Larrey D, et al. EASL clinical practice guidelines: drug-induced liver injury. *Journal of hepatology*. 2019;70(6):1222-61.
499. Food and Drug Administration (FDA). Drugs@FDA: FDA-approved drugs: atogepant [Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/215206Orig1s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/215206Orig1s000lbl.pdf)].
500. Drugs@FDA: FDA-approved drugs: rimegepant [Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/212728s012lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/212728s012lbl.pdf)].
501. Boinpally R, McNamee B, Yao L, Butler M, McGeeney D, Borbridge L, et al. A Single Supratherapeutic Dose of Atogepant Does Not Affect Cardiac Repolarization in Healthy Adults: Results From a Randomized, Single-Dose, Phase 1 Crossover Trial. *Clinical pharmacology in drug development*. 2021;10(9):1099-107.
502. Mulder IA, Li M, de Vries T, Qin T, Yanagisawa T, Sugimoto K, et al. Anti-migraine Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Antagonists Worsen Cerebral Ischemic Outcome in Mice. *Annals of neurology*. 2020;88(4):771-84.
503. Breslau N, Davis GC, Schultz LR, Peterson EL. Joint 1994 Wolff Award Presentation. Migraine and major depression: a longitudinal study. *Headache*. 1994;34(7):387-93.
504. Breslau N, Lipton RB, Stewart WF, Schultz LR, Welch KM. Comorbidity of migraine and depression: investigating potential etiology and prognosis. *Neurology*. 2003;60(8):1308-12.
505. Breslau N, Schultz LR, Stewart WF, Lipton RB, Lucia VC, Welch KM. Headache and major depression: is the association specific to migraine? *Neurology*. 2000;54(2):308-13.
506. Merikangas KR, Stevens DE. Comorbidity of migraine and psychiatric disorders. *Neurol Clin*. 1997;15(1):115-23.
507. Lipton RB, Hamelsky SW, Kolodner KB, Steiner TJ, Stewart WF. Migraine, quality of life, and depression: a population-based case-control study. *Neurology*. 2000;55(5):629-35.
508. Oedegaard KJ, Neckelmann D, Mykletun A, Dahl AA, Zwart JA, Hagen K, et al. Migraine with and without aura: association with depression and anxiety disorder in a population-based study. The HUNT Study. *Cephalalgia*. 2006;26(1):1-6.
509. Chen MH, Pan TL, Lin WC, Huang KL, Hsu JW, Li CT, et al. Bidirectional association between migraine and depression among probands and unaffected siblings: A nationwide population-based study. *J Affect Disord*. 2021;279:687-91.
510. Bigal ME, Lipton RB. Modifiable risk factors for migraine progression (or for chronic daily headaches)--clinical lessons. *Headache*. 2006;46 Suppl 3:S144-6.
511. Xu J, Kong F, Buse DC. Predictors of episodic migraine transformation to chronic migraine: A systematic review and meta-analysis of observational cohort studies. *Cephalalgia*. 2020;40(5):503-16.
512. Radat F, Creac'h C, Swendsen JD, Lafittau M, Irachabal S, Dousset V, et al. Psychiatric comorbidity in the evolution from migraine to medication overuse headache. *Cephalalgia*. 2005;25(7):519-22.
513. Luo W, Cao X, Zhao J, Yang J, Cen Y, He J, et al. Health-related quality of life and associated factors in Chinese menstrual migraine patients: a cross-sectional study. *BMC Womens Health*. 2022;22(1):177.
514. McWilliams LA, Goodwin RD, Cox BJ. Depression and anxiety associated with three pain conditions: results from a nationally representative sample. *Pain*. 2004;111(1-2):77-83.
515. Jette N, Patten S, Williams J, Becker W, Wiebe S. Comorbidity of migraine and psychiatric disorders--a national population-based study. *Headache*. 2008;48(4):501-16.
516. Neumeier MS, Pohl H, Sandor PS, Gut H, Merki-Feld GS, Andrée C. Dealing with Headache: Sex Differences in the Burden of Migraine- and Tension-Type Headache. *Brain Sci*. 2021;11(10).
517. Welander NZ, Mwinyi J, Asif S, Schiöth HB, Skalkidou A, Fransson E. Migraine as a risk factor for mixed symptoms of peripartum depression and anxiety in late pregnancy: A prospective cohort study. *J Affect Disord*. 2021;295:733-9.

518. Irimia P, Garrido-Cumbrera M, Santos-Lasaosa S, Aguirre-Vazquez M, Correa-Fernández J, Colomina I, et al. Impact of monthly headache days on anxiety, depression and disability in migraine patients: results from the Spanish Atlas. *Sci Rep.* 2021;11(1):8286.
519. Sekula NM, Yocum AK, Anderau S, McInnis MG, Marshall DF. Lithium use associated with symptom severity in comorbid bipolar disorder I and migraine. *Brain Behav.* 2022;12(6):e32585.
520. Zarei MR, Shabani M, Chamani G, Abareghi F, Razavinasab M, Nazeri M. Migraine patients have a higher prevalence of PTSD symptoms in comparison to chronic tension-type headache and healthy subjects: a case-control study. *Acta Odontol Scand.* 2016;74(8):633-5.
521. Munoz-Cerón J, Gallo L, Suarez J. Clinical Course of Migraine during Strict Quarantine due to SARS-CoV-2: Effect of Psychiatric Comorbidities in a Clinical Cohort. *Eur Neurol.* 2021;84(5):348-53.
522. Riemer TG, Villagomez Fuentes LE, Algharably EAE, Schäfer MS, Mangelsen E, Fürtig MA, et al. Do  $\beta$ -Blockers Cause Depression?: Systematic Review and Meta-Analysis of Psychiatric Adverse Events During  $\beta$ -Blocker Therapy. *Hypertension.* 2021;77(5):1539-48.
523. Chowdhury D, Bansal L, Duggal A, Datta D, Mundra A, Krishnan A, et al. TOP-PRO study: A randomized double-blind controlled trial of topiramate versus propranolol for prevention of chronic migraine. *Cephalalgia.* 2022;42(4-5):396-408.
524. Al-Hashel JY, Kh Ashkanani H, Almutairi O, Bokubar FA, Mubarak S, Alwazzan S, et al. Onabotulinumtoxin A Improves Psychological Aspects in Chronic Migraine Patients. *Front Neurol.* 2020;11:633355.
525. Krasenbaum LJ, Pedarla VL, Thompson SF, Tangirala K, Cohen JM, Driessen MT. A real-world study of acute and preventive medication use, adherence, and persistence in patients prescribed fremanezumab in the United States. *J Headache Pain.* 2022;23(1):54.
526. Lipton RB, Cohen JM, Bibeau K, Galic M, Seminerio MJ, Ramirez Campos V, et al. Reversion From Chronic Migraine to Episodic Migraine in Patients Treated With Fremanezumab: Post Hoc Analysis From HALO CM Study. *Headache.* 2020;60(10):2444-53.
527. Smitherman TA, Tietjen GE, Schuh K, Skljarevski V, Lipsius S, D'Souza DN, et al. Efficacy of Galcanezumab for Migraine Prevention in Patients With a Medical History of Anxiety and/or Depression: A Post Hoc Analysis of the Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled REGAIN, and Pooled EVOLVE-1 and EVOLVE-2 Studies. *Headache.* 2020;60(10):2202-19.
528. Silvestro M, Tessitore A, Orologio I, De Micco R, Tartaglione L, Trojsi F, et al. Galcanezumab effect on "whole pain burden" and multidimensional outcomes in migraine patients with previous unsuccessful treatments: a real-world experience. *J Headache Pain.* 2022;23(1):69.
529. Caponnetto V, Deodato M, Robotti M, Koutsokera M, Pozzilli V, Galati C, et al. Comorbidities of primary headache disorders: a literature review with meta-analysis. *J Headache Pain.* 2021;22(1):71.
530. Tiseo C, Vacca A, Felbush A, Filimonova T, Gai A, Glazyrina T, et al. Migraine and sleep disorders: a systematic review. *J Headache Pain.* 2020;21(1):126.
531. Bigal ME, Lipton RB, Cohen J, Silberstein SD. Epilepsy and migraine. *Epilepsy Behav.* 2003;4 Suppl 2:S13-24.
532. Leniger T, von den Driesch S, Isbruch K, Diener HC, Hufnagel A. Clinical characteristics of patients with comorbidity of migraine and epilepsy. *Headache.* 2003;43(6):672-7.
533. Scher AI, Bigal ME, Lipton RB. Comorbidity of migraine. *Curr Opin Neurol.* 2005;18(3):305-10.
534. Papetti L, Nicita F, Parisi P, Spalice A, Villa MP, Kasteleijn-Nolst Trenite DG. "Headache and epilepsy"--how are they connected? *Epilepsy Behav.* 2013;26(3):386-93.
535. Vollono C, Primiano G, Della Marca G, Losurdo A, Servidei S. Migraine in mitochondrial disorders: Prevalence and characteristics. *Cephalalgia.* 2018;38(6):1093-106.
536. Rajapakse T, Buchhalter J. The borderland of migraine and epilepsy in children. *Headache.* 2016;56(6):1071-80.

537. Mainieri G, Cevoli S, Giannini G, Zummo L, Leta C, Broli M, et al. Headache in epilepsy: prevalence and clinical features. *J Headache Pain*. 2015;16:556.
538. Buse DC, Reed ML, Fanning KM, Bostic R, Dodick DW, Schwedt TJ, et al. Comorbid and co-occurring conditions in migraine and associated risk of increasing headache pain intensity and headache frequency: results of the migraine in America symptoms and treatment (MAST) study. *J Headache Pain*. 2020;21(1):23.
539. Hartl E, Gonzalez-Victores JA, Rémi J, Schankin CJ, Noachtar S. Visual Auras in Epilepsy and Migraine - An Analysis of Clinical Characteristics. *Headache*. 2017;57(6):908-16.
540. Forderreuther S, Henkel A, Noachtar S, Straube A. Headache associated with epileptic seizures: epidemiology and clinical characteristics. *Headache*. 2002;42(7):649-55.
541. Tringali G, Currò D, Navarra P. Perampanel inhibits calcitonin gene-related peptide release from rat brainstem in vitro. *J Headache Pain*. 2018;19(1):107.
542. Fernandes M, Dono F, Dainese F, Renna R, Consoli S, Gaspari C, et al. Perampanel may represent an effective treatment for the prevention of migraine comorbid with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2021;125:108391.
543. Kurth T. Migraine and ischaemic vascular events. *Cephalalgia*. 2007;27(8):965-75.
544. Kurth T, Gaziano JM, Cook NR, Bubes V, Logroscino G, Diener HC, et al. Migraine and risk of cardiovascular disease in men. *Arch Intern Med*. 2007;167(8):795-801.
545. Kurth T, Gaziano JM, Cook NR, Logroscino G, Diener HC, Buring JE. Migraine and risk of cardiovascular disease in women. *JAMA*. 2006;296(3):283-91.
546. Kurth T, Schurks M, Logroscino G, Gaziano JM, Buring JE. Migraine, vascular risk, and cardiovascular events in women: prospective cohort study. *BMJ*. 2008;337:a636.
547. Bigal ME, Kurth T, Hu H, Santanello N, Lipton RB. Migraine and cardiovascular disease: possible mechanisms of interaction. *Neurology*. 2009;72(21):1864-71.
548. Sheikh HU, Pavlovic J, Loder E, Burch R. Risk of Stroke Associated With Use of Estrogen Containing Contraceptives in Women With Migraine: A Systematic Review. *Headache*. 2018;58(1):5-21.
549. Buettner C, Nir RR, Bertisch SM, Bernstein C, Schain A, Mittleman MA, et al. Simvastatin and vitamin D for migraine prevention: A randomized, controlled trial. *Ann Neurol*. 2015;78(6):970-81.
550. Aradi S, Kaiser E, Cucchiara B. Ischemic Stroke Associated With Calcitonin Gene-Related Peptide Inhibitor Therapy for Migraine: A Case Report. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28(10):104286.
551. Mulder IA, Li M, de Vries T, Qin T, Yanagisawa T, Sugimoto K, et al. Anti-migraine Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Antagonists Worsen Cerebral Ischemic Outcome in Mice. *Ann Neurol*. 2020;88(4):771-84.
552. D'Amato CC, De Marco N, Pizza V. Migraine with and without aura as same or two different disorders: clinical evidence and response to flunarizine. *Headache Quarterly*. 1996;7:43-7.
553. Reuter U, Del Rio MS, Diener HC, Allais G, Davies B, Gendolla A, et al. Migraines with and without aura and their response to preventive therapy with topiramate. *Cephalalgia*. 2009.
554. Pelzer N, Stam AH, Carpay JA, Vries BD, van den Maagdenberg AM, Ferrari MD, et al. Familial hemiplegic migraine treated by sodium valproate and lamotrigine. *Cephalalgia*. 2014;34(9):708-11.
555. Russell MB, Ducros A. Sporadic and familial hemiplegic migraine: pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, diagnosis, and management. *Lancet Neurol*. 2011;10(5):457-70.
556. Chen TY, Garza I, Dodick DW, Robertson CE. The Effect of OnabotulinumtoxinA on Aura Frequency and Severity in Patients With Hemiplegic Migraine: Case Series of 11 Patients. *Headache*. 2018;58(7):973-85.



557. De Icco R, Bitetto V, Martinelli D, Allena M, Guaschino E, Bottiroli S, et al. Noninvasive peripheral vagal nerve stimulation prevents migraine aura: A case report. *Cephalgia Reports*. 2019;2:2515816319855607.
558. Gerstl L, Tadych N, Heinen F, Kainz C, Bonfert MV, Hannibal I, et al. Migraine and the development of additional psychiatric and pain disorders in the transition from adolescence to adulthood. *Cephalgia*. 2021;41(13):1342-7.
559. Sobe H, Richter M, Berner R, von der Hagen M, Hähner A, Röder I, et al. Functional improvement in children and adolescents with primary headache after an interdisciplinary multimodal therapy program: the DreKiP study. *J Headache Pain*. 2022;23(1):109.
560. Powers SW, Kashikar-Zuck SM, Allen JR, LeCates SL, Slater SK, Zafar M, et al. Cognitive behavioral therapy plus amitriptyline for chronic migraine in children and adolescents: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310(24):2622-30.
561. Blume HK, Brockman LN, Breuner CC. Biofeedback therapy for pediatric headache: factors associated with response. *Headache*. 2012;52(9):1377-86.
562. Locher C, Kossowsky J, Koechlin H, Lam TL, Barthel J, Berde CB, et al. Efficacy, Safety, and Acceptability of Pharmacologic Treatments for Pediatric Migraine Prophylaxis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2020;174(4):341-9.
563. Winner P, Gendolla A, Stayer C, Wang S, Yuen E, Battisti WP, et al. Topiramate for migraine prevention in adolescents: a pooled analysis of efficacy and safety. *Headache*. 2006;46(10):1503-10.
564. Winner P, Pearlman EM, Linder SL, Jordan DM, Fisher AC, Hulihan J. Topiramate for migraine prevention in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache*. 2005;45(10):1304-12.
565. Powers SW, Coffey CS, Chamberlin LA, Ecklund DJ, Klingner EA, Yankey JW, et al. Trial of Amitriptyline, Topiramate, and Placebo for Pediatric Migraine. *N Engl J Med*. 2017;376(2):115-24.
566. Le K, Yu D, Wang J, Ali AI, Guo Y. Is topiramate effective for migraine prevention in patients less than 18 years of age? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Headache Pain*. 2017;18(1):69.
567. Victor S, Ryan SW. Drugs for preventing migraine headaches in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(4):CD002761.
568. Apostol G, Cady RK, Laforet GA, Robieson WZ, Olson E, Abi-Saab WM, et al. Divalproex extended-release in adolescent migraine prophylaxis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache*. 2008;48(7):1012-25.
569. Amanat M, Togha M, Agah E, Ramezani M, Tavasoli AR, Azizi Malamiri R, et al. Cinnarizine and sodium valproate as the preventive agents of pediatric migraine: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Cephalgia*. 2020;40(7):665-74.
570. Montazerlotfelahi H, Amanat M, Tavasoli AR, Agah E, Zamani GR, Sander JW, et al. Levetiracetam for prophylactic treatment of pediatric migraine: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Cephalgia*. 2019;39(12):1509-17.
571. Winner PK, Kabbouche M, Yonker M, Wangsadipura V, Lum A, Brin MF. A Randomized Trial to Evaluate OnabotulinumtoxinA for Prevention of Headaches in Adolescents With Chronic Migraine. *Headache*. 2020;60(3):564-75.
572. Schroeder AS, Kling T, Huss K, Borggraefe I, Koerte IK, Blaschek A, et al. Botulinum toxin type A and B for the reduction of hypersalivation in children with neurological disorders: a focus on effectiveness and therapy adherence. *Neuropediatrics*. 2012;43(1):27-36.
573. Aicua-Rapun I, Martinez-Velasco E, Rojo A, Hernando A, Ruiz M, Carreres A, et al. Real-life data in 115 chronic migraine patients treated with Onabotulinumtoxin A during more than one year. *J Headache Pain*. 2016;17(1):112.
574. Marcelo R, Freund B. The Efficacy of Botulinum Toxin in Pediatric Chronic Migraine: A Literature Review. *J Child Neurol*. 2020;35(12):844-51.

575. Sances G, Granella F, Nappi R, Fignon A, Ghiotto N, Polatti F, et al. Course of migraine during pregnancy and postpartum: a prospective study. *Cephalalgia*. 2003;23:197-205.
576. Kvisvik EV, Stovner LJ, Helde G, Bovim G, Linde M. Headache and migraine during pregnancy and puerperium: the MIGRA-study. *J Headache Pain*. 2011;12(4):443-51.
577. Fox A, Diamond M, Spierings E. Migraine during pregnancy: options for therapy. *CNS<sup>^</sup>Drugs*. 2005;19 (6):465-81.
578. Tepper D. Pregnancy and lactation--migraine management. *Headache*. 2015;55(4):607-8.
579. Mines D, Tennis P, Curkendall SM, Li DK, Peterson C, Andrews EB, et al. Topiramate use in pregnancy and the birth prevalence of oral clefts. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014;23(10):1017-25.
580. Veroniki AA, Cogo E, Rios P, Straus SE, Finkelstein Y, Kealey R, et al. Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. *BMC Med*. 2017;15(1):95.
581. Bjørk MH, Zoega H, Leinonen MK, Cohen JM, Dreier JW, Furu K, et al. Association of Prenatal Exposure to Antiseizure Medication With Risk of Autism and Intellectual Disability. *JAMA Neurol*. 2022;79(7):672-81.
582. Robinson AY, Grogan PM. OnabotulinumtoxinA successfully used as migraine prophylaxis during pregnancy: a case report. *Mil Med*. 2014;179(6):e703-4.
583. Govindappagari S, Grossman TB, Dayal AK, Grosberg BM, Vollbracht S, Robbins MS. Peripheral nerve blocks in the treatment of migraine in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2014;124(6):1169-74.
584. Wong HT, Khalil M, Ahmed F. OnabotulinumtoxinA for chronic migraine during pregnancy: a real world experience on 45 patients. *J Headache Pain*. 2020;21(1):129.
585. Mannix LK, Savani N, Landy S, Valade D, Shackelford S, Ames MH, et al. Efficacy and tolerability of naratriptan for short-term prevention of menstrually related migraine: data from two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Headache*. 2007;47(7):1037-49.
586. Brandes JL, Poole A, Kallela M, Schreiber CP, MacGregor EA, Silberstein SD, et al. Short-term frovatriptan for the prevention of difficult-to-treat menstrual migraine attacks. *Cephalalgia*. 2009;29(11):1133-48.
587. Brandes JL, Smith T, Diamond M, Ames MH. Open-label, long-term tolerability of naratriptan for short-term prevention of menstrually related migraine. *Headache*. 2007;47(6):886-94.
588. MacGregor EA, Brandes JL, Silberstein S, Jeka S, Czapinski P, Shaw B, et al. Safety and tolerability of short-term preventive frovatriptan: a combined analysis. *Headache*. 2009;49(9):1298-314.
589. Moschiano F, Allais G, Grazi L, Usai S, Benedetto C, D'Amico D, et al. Naratriptan in the short-term prophylaxis of pure menstrual migraine. *Neurol Sci*. 2005;26 Suppl 2:s162-6.
590. Newman L, Mannix LK, Landy S, Silberstein S, Lipton RB, Pait Putnam DG, et al. Naratriptan as short-term prophylaxis in menstrually associated migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Headache*. 2001;41:248-56.
591. Silberstein SD, Berner T, Tobin J, Xiang Q, Campbell JC. Scheduled short-term prevention with frovatriptan for migraine occurring exclusively in association with menstruation. *Headache*. 2009;49(9):1283-97.
592. Silberstein SD, Elkind AH, Schreiber C, Keywood C. A randomized trial of frovatriptan for the intermittent prevention of menstrual migraine. *Neurology*. 2004;63:261-9.
593. Tuchman MM, Hee A, Emeribe U, Silberstein S. Oral zolmitriptan in the short-term prevention of menstrual migraine: a randomized, placebo-controlled study. *CNS Drugs*. 2008;22(10):877-86.
594. Pringsheim T, Davenport WJ, Dodick D. Acute treatment and prevention of menstrually related migraine headache: evidence-based review. *Neurology*. 2008;70(17):1555-63.
595. MacGregor EA, Frith A, Ellis J, Aspinall L, Hackshaw A. Prevention of menstrual attacks of migraine: a double-blind placebo-controlled crossover study. *Neurology*. 2006;67(12):2159-63.

596. Sacco S, Merki-Feld GS, Aegidius KL, Bitzer J, Canonico M, Gantenbein AR, et al. Effect of exogenous estrogens and progestogens on the course of migraine during reproductive age: a consensus statement by the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESCRH). *J Headache Pain*. 2018;19(1):76.
597. Reid RL, Fortier MP, Smith L, Mirkin S, Grubb GS, Constantine GD. Safety and bleeding profile of continuous levonorgestrel 90 mcg/ethinyl estradiol 20 mcg based on 2 years of clinical trial data in Canada. *Contraception*. 2010;82(6):497-502.
598. Teichmann A, Apter D, Emerich J, Greven K, Klasa-Mazurkiewicz D, Melis GB, et al. Continuous, daily levonorgestrel/ethinyl estradiol vs. 21-day, cyclic levonorgestrel/ethinyl estradiol: efficacy, safety and bleeding in a randomized, open-label trial. *Contraception*. 2009;80(6):504-11.
599. Coffee AL, Sulak PJ, Kuehl TJ. Long-term assessment of symptomatology and satisfaction of an extended oral contraceptive regimen. *Contraception*. 2007;75(6):444-9.
600. Sulak P, Willis S, Kuehl T, Coffee A, Clark J. Headaches and oral contraceptives: impact of eliminating the standard 7-day placebo interval. *Headache*. 2007;47(1):27-37.
601. Tepper NK, Whiteman MK, Zapata LB, Marchbanks PA, Curtis KM. Safety of hormonal contraceptives among women with migraine: A systematic review. *Contraception*. 2016;94(6):630-40.
602. Warhurst S, Rofe CJ, Brew BJ, Bateson D, McGeechan K, Merki-Feld GS, et al. Effectiveness of the progestin-only pill for migraine treatment in women: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. 2018;38(4):754-64.
603. Blumenfeld AM, Bloudek LM, Becker WJ, Buse DC, Varon SF, Maglante GA, et al. Patterns of use and reasons for discontinuation of prophylactic medications for episodic migraine and chronic migraine: results from the second international burden of migraine study (IBMS-II). *Headache*. 2013;53(4):644-55.
604. Hepp Z, Bloudek LM, Varon SF. Systematic review of migraine prophylaxis adherence and persistence. *J Manag Care Pharm*. 2014;20(1):22-33.
605. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, Gillard P, Hansen RN, Devine EB. Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia*. 2015;35(6):478-88.
606. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, Chia J, Matthew N, Gillard P, et al. Persistence and switching patterns of oral migraine prophylactic medications among patients with chronic migraine: A retrospective claims analysis. *Cephalalgia*. 2017;37(5):470-85.
607. Krymchantowski AV, Jevoux CC. Topiramate vs Divalproex Sodium in the Preventive Treatment of Migraine: A Prospective "Real-World" Study. *Headache*. 2011;51(4):554-8.
608. Krymchantowski AV, Tavares C, Penteado Jd Jde C, Adriano M. [Topiramate in the preventive treatment of migraine: experience in a tertiary center]. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004;62(1):91-5.
609. Ahmed F, Gaul C, García-Monco JC, Sommer K, Martelletti P. An open-label prospective study of the real-life use of onabotulinumtoxinA for the treatment of chronic migraine: the REPOSE study. *J Headache Pain*. 2019;20(1):26.
610. Khalil M, Zafar HW, Quarshie V, Ahmed F. Prospective analysis of the use of OnabotulinumtoxinA (BOTOX) in the treatment of chronic migraine; real-life data in 254 patients from Hull, U.K. *J Headache Pain*. 2014;15(1):54.
611. Ahmed F, Buture A, Tanvir T, Khalil M. Long term outcome for onabotulinumtoxinA (Botox) therapy in chronic migraine: a 2-year prospective follow-up audit of patients attending the Hull (UK) migraine clinic. *Cephalalgia Reports*. 2021;4:2515816320985443.
612. Negro A, Curto M, Lionetto L, Cialesi D, Martelletti P. OnabotulinumtoxinA 155 U in medication overuse headache: a two years prospective study. *Springerplus*. 2015;4: 826.
613. Dominguez C, Pozo-Rosich P, Torres-Ferrus M, Hernandez-Beltran N, Jurado-Cobo C, Gonzalez-Oria C, et al. OnabotulinumtoxinA in chronic migraine: predictors of response. A prospective multicentre descriptive study. *Eur J Neurol*. 2018;25(2):411-6.

614. Ahmed F, Buture A, Tanvir T, Khalil M, editors. *Hull Prospective Analysis of OnabotulinumtoxinA (Botox) in the treatment of Chronic Migraine; a real-life data in 972 patients; updated results on over 8 years of experience.* Cephalalgia; 2019: SAGE PUBLICATIONS LTD 1 OLIVERS YARD, 55 CITY ROAD, LONDON EC1Y 1SP, ENGLAND.
615. Ahmed F, Zafar HW, Buture A, Khalil M. Does analgesic overuse matter? Response to OnabotulinumtoxinA in patients with chronic migraine with or without medication overuse. *Springerplus.* 2015;4:589.
616. Cheng F, Ahmed F. OnabotulinumtoxinA for the prophylactic treatment of headaches in adult patients with chronic migraine: a safety evaluation. *Expert Opinion on Drug Safety.* 2021;20(11):1275-89.
617. Scheffler A, Schenk H, Wurthmann S, Nsaka M, Kleinschnitz C, Glas M, et al. CGRP antibody therapy in patients with drug resistant migraine and chronic daily headache: a real-world experience. *J Headache Pain.* 2021;22(1):111.
618. Schoenen J, Timmermans G, Nonis R, Manise M, Fumal A, Gerard P. Erenumab for Migraine Prevention in a 1-Year Compassionate Use Program: Efficacy, Tolerability, and Differences Between Clinical Phenotypes. *Front Neurol.* 2021;12:805334.
619. Alpuente A, Gallardo VJ, Caronna E, Torres-Ferrus M, Pozo-Rosich P. Partial and nonresponders to onabotulinumtoxinA can benefit from anti-CGRP monoclonal antibodies preventive treatment: A real-world evidence study. *Eur J Neurol.* 2021;28(7):2378-82.
620. Lambrou G, Hill B, Murphy M, Tylova I, Andreou AP. A prospective real-world analysis of erenumab in refractory chronic migraine. *J Headache Pain.* 2020;21(1):61.
621. Cullum CK, Do TP, Ashina M, Bendtsen L, Hugger SS, Iljazi A, et al. Real-world long-term efficacy and safety of erenumab in adults with chronic migraine: a 52-week, single-center, prospective, observational study. *J Headache Pain.* 2022;23(1):61.
622. de Vries Lentsch S, Verhagen IE, van den Hoek TC, MaassenVanDenBrink A, Terwindt GM. Treatment with the monoclonal calcitonin gene-related peptide receptor antibody erenumab: A real-life study. *Eur J Neurol.* 2021;28(12):4194-203.
623. Serrano D, Lipton RB, Scher AI, Reed ML, Stewart WBF, Adams AM, et al. Fluctuations in episodic and chronic migraine status over the course of 1 year: implications for diagnosis, treatment and clinical trial design. *J Headache Pain.* 2017;18(1):101.
624. Holroyd KA, Cottrell CK, O'Donnell FJ, Cordingley GE, Drew JB, Carlson BW, et al. Effect of preventive (beta blocker) treatment, behavioural migraine management, or their combination on outcomes of optimised acute treatment in frequent migraine: randomised controlled trial. *Bmj.* 2010;341:c4871.
625. Seng EK, Martin PR, Houle TT. Lifestyle factors and migraine. *Lancet Neurol.* 2022;21(10):911-21.
626. Silberstein SD, Dodick DW, Lindblad AS, Holroyd K, Harrington M, Mathew NT, et al. Randomized, placebo-controlled trial of propranolol added to topiramate in chronic migraine. *Neurology.* 2012;78(13):976-84.
627. Armanious M, Khalil N, Lu Y, Jimenez-Sanders R. Erenumab and OnabotulinumtoxinA Combination Therapy for the Prevention of Intractable Chronic Migraine without Aura: A Retrospective Analysis. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2021;35(1):1-6.
628. Blumenfeld AM, Frishberg BM, Schim JD, Iannone A, Schneider G, Yedigarova L, et al. Real-World Evidence for Control of Chronic Migraine Patients Receiving CGRP Monoclonal Antibody Therapy Added to OnabotulinumtoxinA: A Retrospective Chart Review. *Pain Ther.* 2021;10(2):809-26.
629. Mechtler L, Saikali N, McVige J, Hughes O, Traut A, Adams AM. Real-World Evidence for the Safety and Efficacy of CGRP Monoclonal Antibody Therapy Added to OnabotulinumtoxinA Treatment for Migraine Prevention in Adult Patients With Chronic Migraine. *Front Neurol.* 2021;12:788159.

630. Nandyala AS, Suri H, Dougherty CO, Ailani J. A retrospective evaluation of the combination of erenumab and onabotulinum toxin A for the prevention of chronic migraine. *Clin Neurol Neurosurg.* 2022;215:107200.
631. Silvestro M, Tessitore A, Scotto di Clemente F, Battista G, Tedeschi G, Russo A. Additive Interaction Between Onabotulinumtoxin-A and Erenumab in Patients With Refractory Migraine. *Front Neurol.* 2021;12:656294.
632. Tepper SJ, Fang J, Zhou L, Shen Y, Vo P, Abdrabboh A, et al. Effectiveness of erenumab and onabotulinumtoxinA on acute medication usage and health care resource utilization as migraine prevention in the United States. *J Manag Care Spec Pharm.* 2021;27(9):1157-70.
633. Toni T, Tamanaha R, Newman B, Liang Y, Lee J, Carrazana E, et al. Effectiveness of dual migraine therapy with CGRP inhibitors and onabotulinumtoxinA injections: case series. *Neurol Sci.* 2021;42(12):5373-6.
634. Diener HC, Tassorelli C, Dodick DW, Silberstein SD, Lipton RB, Ashina M, et al. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of migraine attacks in episodic migraine in adults. *Cephalalgia.* 2020;40(10):1026-44.
635. Goncalves AL, Martini Ferreira A, Ribeiro RT, Zukerman E, Cipolla-Neto J, Peres MF. Randomised clinical trial comparing melatonin 3 mg, amitriptyline 25 mg and placebo for migraine prevention. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87(10):1127-32.
636. Alstadhaug KB, Odeh F, Salvesen R, Bekkelund SI. Prophylaxis of migraine with melatonin: a randomized controlled trial. *Neurology.* 2010;75(17):1527-32.
637. Banzi R, Cusi C, Randazzo C, Sterzi R, Tedesco D, Moja L. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) for the prevention of migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;4:CD002919.
638. Friedman BW, Mohamed S, Robbins MS, Irizarry E, Tarsia V, Pearlman S, et al. A randomized, sham-controlled trial of bilateral greater occipital nerve blocks with bupivacaine for acute migraine patients refractory to standard emergency department treatment with metoclopramide. *Headache: The Journal of Head and Face Pain.* 2018;58(9):1427-34.
639. Korucu O, Dagar S, Çorbacıoğlu Ş, Emektar E, Cevik Y. The effectiveness of greater occipital nerve blockade in treating acute migraine-related headaches in emergency departments. *Acta Neurologica Scandinavica.* 2018;138(3):212-8.
640. Friedman BW, Irizarry E, Williams A, Solorzano C, Zias E, Robbins MS, et al. A randomized, double-dummy, emergency department-based study of greater occipital nerve block with bupivacaine vs intravenous metoclopramide for treatment of migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain.* 2020;60(10):2380-8.
641. Cuadrado ML, Aledo-Serrano A, Lopez-Ruiz P, Gutierrez-Viedma A, Fernandez C, Orviz A, et al. Greater occipital nerve block for the acute treatment of prolonged or persistent migraine aura. *Cephalalgia.* 2017;37(8):812-8.
642. Cuadrado ML, Aledo-Serrano A, Navarro P, Lopez-Ruiz P, Fernandez-de-Las-Penas C, Gonzalez-Suarez I, et al. Short-term effects of greater occipital nerve blocks in chronic migraine: A double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Cephalalgia.* 2016.
643. Inan LE, Inan N, Karadas O, Gul HL, Erdemoglu AK, Turkel Y, et al. Greater occipital nerve blockade for the treatment of chronic migraine: a randomized, multicenter, double-blind, and placebo-controlled study. *Acta Neurol Scand.* 2015;132(4):270-7.
644. Gul HL, Ozon AO, Karadas O, Koc G, Inan LE. The efficacy of greater occipital nerve blockade in chronic migraine: A placebo-controlled study. *Acta Neurol Scand.* 2017;136(2):138-44.
645. Dilli E, Halker R, Vargas B, Hentz J, Radam T, Rogers R, et al. Occipital nerve block for the short-term preventive treatment of migraine: A randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Cephalalgia.* 2015;35(11):959-68.
646. Cvetkovic VV, De Icco R, Do TP, Pellesi L, Ashina M, Hansen JM. Greater Occipital Nerve Block with Local Anesthetics and Corticosteroids in Treatment-Resistant Chronic Migraine. *Headache Medicine.* 2021:160-7.

647. Malekian N, Bastani PB, Oveisgharan S, Nabaei G, Abdi S. Preventive effect of greater occipital nerve block on patients with episodic migraine: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Cephalalgia*. 2021;03331024211058182.
648. Deniz Palamar M, Derya Uluduz M, Sabahattin Saip M, Gul Erden M. Ultrasound-guided greater occipital nerve block: an efficient technique in chronic refractory migraine without aura? *Pain physician*. 2015;18:153-62.
649. Flamer D, Alakkad H, Soneji N, Tumber P, Peng P, Kara J, et al. Comparison of two ultrasound-guided techniques for greater occipital nerve injections in chronic migraine: a double-blind, randomized, controlled trial. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. 2019;44(5):595-603.
650. Shauly O, Gould DJ, Sahai-Srivastava S, Patel KM. Greater occipital nerve block for the treatment of chronic migraine headaches: a systematic review and meta-analysis. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2019;144(4):943-52.
651. Lambrou G, Lagrata S, Matharu MS. Cutaneous atrophy and alopecia after greater occipital nerve injection using triamcinolone. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2012;52(10):1596-9.
652. Shields K, Levy M, Goadsby P. Alopecia and cutaneous atrophy after greater occipital nerve infiltration with corticosteroid. *Neurology*. 2004;63(11):2193-4.
653. Bartsch T, Paemeleire K, Goadsby PJ. Neurostimulation approaches to primary headache disorders. *Curr Opin Neurol*. 2009;22(3):262-8.
654. Lipton R, Goadsby P, Cady R, Aurora S, Grosberg B, Freitag F, et al. PRISM study: occipital nerve stimulation for treatment-refractory migraine. *Cephalalgia*. 2009;29:30.
655. Saper JR, Dodick DW, Silberstein SD, McCarville S, Sun M, Goadsby PJ, et al. Occipital nerve stimulation for the treatment of intractable chronic migraine headache: ONSTIM feasibility study. *Cephalalgia*. 2011;31(3):271-85.
656. Schwedt TJ. Neurostimulation for primary headache disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2009;9(2):101-7.
657. Ashkan K, Sokratous G, Göbel H, Mehta V, Gendolla A, Dowson A, et al. Peripheral nerve stimulation registry for intractable migraine headache (RELIEF): a real-life perspective on the utility of occipital nerve stimulation for chronic migraine. *Acta Neurochir (Wien)*. 2020;162(12):3201-11.
658. Mueller O, Diener HC, Dammann P, Rabe K, Hagel V, Sure U, et al. Occipital nerve stimulation for intractable chronic cluster headache or migraine: a critical analysis of direct treatment costs and complications. *Cephalalgia*. 2013;33(16):1283-91.
659. Mekhail NA, Estemalik E, Azer G, Davis K, Tepper SJ. Safety and Efficacy of Occipital Nerves Stimulation for the Treatment of Chronic Migraines: Randomized, Double-blind, Controlled Single-center Experience. *Pain Pract*. 2016.
660. Schoenen J, Allena M, Magis D. Neurostimulation therapy in intractable headaches. *Handb Clin Neurol*. 2010;97:443-50.
661. Ashina M, Buse DC, Ashina H, Pozo-Rosich P, Peres MF, Lee MJ, et al. Migraine: integrated approaches to clinical management and emerging treatments. *The Lancet*. 2021;397(10283):1505-18.
662. Schoenen J, Vandersmissen B, Jeanette S, Herroelen L, Vandenheede M, Gerard P, et al. Migraine prevention with a supraorbital transcutaneous stimulator: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2013;80(8):697-704.
663. Magis D, Sava S, d'Elia TS, Baschi R, Schoenen J. Safety and patients' satisfaction of transcutaneous supraorbital neurostimulation (tSNS) with the Cefaly® device in headache treatment: a survey of 2,313 headache sufferers in the general population. *The journal of headache and pain*. 2013;14(1):1-8.
664. Di Fiore P, Bussone G, Galli A, Didier H, Peccarisi C, D'Amico D, et al. Transcutaneous supraorbital neurostimulation for the prevention of chronic migraine: a prospective, open-label preliminary trial. *Neurol Sci*. 2017;38(Suppl 1):201-6.

665. Deng Y, Zheng M, He L, Yang J, Yu G, Wang J. A head-to-head comparison of percutaneous mastoid electrical stimulator and supraorbital transcutaneous stimulator in the prevention of migraine: A prospective, randomized controlled study. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*. 2020;23(6):770-7.
666. Diener H-C, Goadsby PJ, Ashina M, Al-Karagholi MA-M, Sinclair A, Mitsikostas D, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation (nVNS) for the preventive treatment of episodic migraine: The multicentre, double-blind, randomised, sham-controlled PREMIUM trial. *Cephalalgia*. 2019;39(12):1475-87.
667. Najib U, Smith T, Hindiyyeh N, Saper J, Nye B, Ashina S, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation for prevention of migraine: The multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled PREMIUM II trial. *Cephalalgia*. 2022:03331024211068813.
668. Brandes JL, Diener HC, Dolezil D, Freeman MC, McAllister PJ, Winner P, et al. The spectrum of response to erenumab in patients with chronic migraine and subgroup analysis of patients achieving  $\geq 50\%$ ,  $\geq 75\%$ , and 100% response. *Cephalalgia*. 2020;40(1):28-38.
669. Kjær SW, Rice AS, Wartolowska K, Vase L. Neuromodulation: more than a placebo effect? *Pain*. 2020;161(3):491-5.
670. Burke MJ, Kaptchuk TJ, Pascual-Leone A. Challenges of differential placebo effects in contemporary medicine: the example of brain stimulation. *Annals of neurology*. 2019;85(1):12.
671. Silberstein SD, Yuan H, Najib U, Ailani J, Morais ALd, Mathew PG, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation for primary headache: A clinical update. *Cephalalgia*. 2020;40(12):1370-84.
672. Zhang Y, Huang Y, Li H, Yan Z, Zhang Y, Liu X, et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS) for migraine: an fMRI study. *Reg Anesth Pain Med*. 2021;46(2):145-50.
673. Starling AJ, Tepper SJ, Marmura MJ, Shamim EA, Robbins MS, Hindiyyeh N, et al. A multicenter, prospective, single arm, open label, observational study of sTMS for migraine prevention (ESPOUSE Study). *Cephalalgia*. 2018;38(6):1038-48.
674. Jürgens TP, Rimme F. Neuromodulation bei primären Kopfschmerzen im Jahr 2019–noch zeitgemäß? *Der Schmerz*. 2019;33(4):347-67.
675. Lloyd J, Hill B, Murphy M, Al-Kaisy A, Andreou A, Lambru G. Single-Pulse Transcranial Magnetic Stimulation for the preventive treatment of difficult-to-treat migraine: a 12-month prospective analysis. *The Journal of Headache and Pain*. 2022;23(1):1-11.
676. Rocha S, Melo L, Boudoux C, Foerster Á, Araújo D, Monte-Silva K. Transcranial direct current stimulation in the prophylactic treatment of migraine based on interictal visual cortex excitability abnormalities: A pilot randomized controlled trial. *Journal of the neurological sciences*. 2015;349(1-2):33-9.
677. Ornello R, Caponnetto V, Ratti S, D'Aurizio G, Rosignoli C, Pistoia F, et al. Which is the best transcranial direct current stimulation protocol for migraine prevention? A systematic review and critical appraisal of randomized controlled trials. *The Journal of Headache and Pain*. 2021;22(1):1-13.
678. Moisset X, Pereira B, Ciampi de Andrade D, Fontaine D, Lantéri-Minet M, Mawet J. Neuromodulation techniques for acute and preventive migraine treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The Journal of Headache and Pain*. 2020;21(1):1-14.
679. Gaul C, Holle D, Sandor PS, Evers S, Broessner G, Straube A, et al. [The value of "migraine surgery". Overview of the pathophysiological concept and current evidence]. *Nervenarzt*. 2010;81(4):463-70.
680. Tariq N, Tepper SJ, Kriegler JS. Patent Foramen Ovale and Migraine: Closing the Debate--A Review. *Headache*. 2016;56(3):462-78.
681. West BH, Nouredin N, Mamzhi Y, Low CG, Coluzzi AC, Shih EJ, et al. Frequency of patent foramen ovale and migraine in patients with cryptogenic stroke. *Stroke*. 2018;49(5):1123-8.

682. Rundek T, Elkind MS, Di Tullio MR, Carrera E, Jin Z, Sacco RL, et al. Patent foramen ovale and migraine: a cross-sectional study from the Northern Manhattan Study (NOMAS). *Circulation*. 2008;118(14):1419-24.
683. Kuper M, Rabe K, Holle D, Savidou I, Dommes P, Frings M, et al. Prevalence of cardiac right left shunts in migraine: a population-based case-control study. *Neurol Sci*. 2013;34(2):205-8.
684. Dowson A, Mullen MJ, Peatfield R, Muir K, Khan AA, Wells C, et al. Migraine Intervention With STARFlex Technology (MIST) trial: a prospective, multicenter, double-blind, sham-controlled trial to evaluate the effectiveness of patent foramen ovale closure with STARFlex septal repair implant to resolve refractory migraine headache. *Circulation*. 2008;117(11):1397-404.
685. Mattle HP, Evers S, Hildick-Smith D, Becker WJ, Baumgartner H, Chataway J, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in migraine with aura, a randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2016;37(26):2029-36.
686. Tobis JM, Charles A, Silberstein SD, Sorensen S, Maini B, Horwitz PA, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with migraine: the PREMIUM trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(22):2766-74.
687. Mas JL, Guillon B, Charles-Nelson A, Domingo V, Derex L, Massardier E, et al. Patent foramen ovale closure in stroke patients with migraine in the CLOSE trial. The CLOSE-MIG study. *European journal of neurology*. 2021;28(8):2700-7.
688. Zhang Q-Q, Lu J-J, Yan M-Y, Hu X-W, Qin Y-R, Wang D-P, et al. The efficacy of percutaneous patent foramen ovale closure on migraine: a meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *BioMed research international*. 2021;2021.
689. Zhang Y, Wang H, Liu L. Patent Foramen Ovale Closure for Treating Migraine: A Meta-Analysis. *Journal of Interventional Cardiology*. 2022;2022.
690. Mojadidi MK, Kumar P, Mahmoud AN, Elgendy IY, Shapiro H, West B, et al. Pooled analysis of PFO occluder device trials in patients with PFO and migraine. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;77(6):667-76.
691. Elbadawi A, Barssoum K, Abuzaid AS, Rezaq A, Biniwale N, Alotaki E, et al. Meta-analysis of randomized trials on percutaneous patent foramen ovale closure for prevention of migraine. *Acta cardiologica*. 2019;74(2):124-9.
692. Shi Y-J, Lv J, Han X-T, Luo G-G. Migraine and percutaneous patent foramen ovale closure: a systematic review and meta-analysis. *BMC cardiovascular disorders*. 2017;17(1):1-6.
693. Diener H-C. Verschluss eines offenen Foramen ovale bringt keinen Nutzen. *InFo Neurologie+ Psychiatrie*. 2021;23(11):28-.
694. Pristipino C, Germonpré P, Toni D, Sievert H, Meier B, D'Ascenzo F, et al. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. Part II-Decompression sickness, migraine, arterial deoxygenation syndromes and select high-risk clinical conditions. *European Heart Journal*. 2021;42(16):1545-53.
695. Dresler T, Klan T, Liesering-Latta E, Lüpke J, Hubalek I, Kraya T, et al. Psychologische Behandlungsverfahren bei Kopfschmerz. *Nervenheilkunde*. 2019;38(10):745-58.
696. Gross EC, Lisicki M, Fischer D, Sandor PS, Schoenen J. The metabolic face of migraine - from pathophysiology to treatment. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(11):627-43.
697. Gaul C, Liesering-Latta E, Schafer B, Fritsche G, Holle D. Integrated multidisciplinary care of headache disorders: A narrative review. *Cephalalgia*. 2016;36(12):1181-91.
698. Kropp P, Meyer B, Meyer W, Dresler T. An update on behavioral treatments in migraine - current knowledge and future options. *Expert Rev Neurother*. 2017;17(11):1059-68.
699. Andrasik F. Behavioral treatment of headaches: extending the reach. *Neurol Sci*. 2012;33 Suppl 1:S127-30.
700. Sharpe L, Dudeney J, Williams ACC, Nicholas M, McPhee I, Baillie A, et al. Psychological therapies for the prevention of migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;7:CD012295.



701. Dresler T, Klan T, Guth AL, Lupke J, Hubalek I, Nilges P, et al. Psychologische Verfahren in der Kopfschmerztherapie: Wie steht es um die Evidenz? [Psychological procedures in headache therapy: what is the evidence?]. *MMW Fortschr Med.* 2021;163(1):66-9.
702. Dudeney J, Sharpe L, McDonald S, Menzies RE, McGuire B. Are psychological interventions efficacious for adults with migraine? A systematic review and meta-analysis. *Headache.* 2022;62(4):405-19.
703. Bae JY, Sung HK, Kwon NY, Go HY, Kim TJ, Shin SM, et al. Cognitive Behavioral Therapy for Migraine Headache: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas).* 2021;58(1).
704. Perlini C, Donisi V, Del Piccolo L. From research to clinical practice: a systematic review of the implementation of psychological interventions for chronic headache in adults. *BMC Health Serv Res.* 2020;20(1):459.
705. Kropp P, Meyer B, Dresler T, Fritsche G, Gaul C, Niederberger U, et al. Entspannungsverfahren und verhaltenstherapeutische Interventionen zur Behandlung der Migräne: Leitlinie der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft [Relaxation techniques and behavioural therapy for the treatment of migraine: Guidelines from the German Migraine and Headache Society]. *Schmerz.* 2017;31(5):433-47.
706. Kindelan-Calvo P, Gil-Martinez A, Paris-Alemany A, Pardo-Montero J, Munoz-Garcia D, Angulo-Diaz-Parreno S, et al. Effectiveness of therapeutic patient education for adults with migraine. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Med.* 2014;15(9):1619-36.
707. Eccleston C, Fisher E, Craig L, Duggan GB, Rosser BA, Keogh E. Psychological therapies (Internet-delivered) for the management of chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(2):CD010152.
708. Kleiboer A, Sorbi M, van Silfhout M, Kooistra L, Passchier J. Short-term effectiveness of an online behavioral training in migraine self-management: a randomized controlled trial. *Behav Res Ther.* 2014;61:61-9.
709. Leroux E, Beaudet L, Boudreau G, Eghtesadi M, Marchand L, Pim H, et al. A Nursing Intervention Increases Quality of Life and Self-Efficacy in Migraine: A 1-Year Prospective Controlled Trial. *Headache.* 2018;58(2):260-74.
710. Göbel H, Frank B, Heinze A, Zimmermann W, Göbel C, Göbel 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(2):147-55.
711. Minen MT, Adhikari S, E.K. S, Berk T, Jinich S, Powers SW, et al. Smartphone-based migraine behavioral therapy: a single-arm study with assessment of mental health predictors. *NPJ Digit Med.* 2019;2:46.
712. Wells RE, O'Connell N, Pierce CR, Estave P, Penzien DB, Loder E, et al. Effectiveness of Mindfulness Meditation vs Headache Education for Adults With Migraine: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2021;181(3):317-28.
713. Begasse de Dhaem O, Gharedaghi MH, Bain P, Hettie G, Loder E, Burch R. Identification of work accommodations and interventions associated with work productivity in adults with migraine: A scoping review. *Cephalalgia.* 2021;41(6):760-73.
714. Burton WN, Schultz AB, Shepherd ME, McCluskey M, Hines D. Results of a Virtual Migraine Education Program in an Employed Population. *J Occup Environ Med.* 2022;64(1):52-7.
715. Schaetz L, Rimner T, Pathak P, Fang J, Chandrasekhar D, Mueller J, et al. Employee and Employer Benefits From a Migraine Management Program: Disease Outcomes and Cost Analysis. *Headache.* 2020;60(9):1947-60.
716. Nieswand V, Richter M, Berner R, von der Hagen M, Klimova A, Roeder I, et al. The prevalence of headache in German pupils of different ages and school types. *Cephalalgia.* 2019;39(8):1030-40.

717. Andrasik F. Behavioral treatment of migraine: current status and future directions. *Expert Rev Neurother.* 2004;4(3):403-13.
718. Adachi T, Fujino H, Nakae A, Mashimo T, Sasaki J. A meta-analysis of hypnosis for chronic pain problems: a comparison between hypnosis, standard care, and other psychological interventions. *Int J Clin Exp Hypn.* 2014;62(1):1-28.
719. Trautmann E, Kröner-Herwig B. A randomized controlled trial of Internet-based self-help training for recurrent headache in childhood and adolescence. *Behav Res Ther.* 2010;48(1):28-37.
720. Penzien DB, Andrasik F, Freidenberg BM, Houle TT, Lake AE, 3rd, Lipchik GL, et al. Guidelines for trials of behavioral treatments for recurrent headache, first edition: American Headache Society Behavioral Clinical Trials Workgroup. *Headache.* 2005;45 Suppl 2:S110-32.
721. Penzien DB, Irby MB, Smitherman TA, Rains JC, Houle TT. Well-Established and Empirically Supported Behavioral Treatments for Migraine. *Curr Pain Headache Rep.* 2015;19(7):34.
722. Meyer B, Keller A, Wohlbier HG, Overath CH, Muller B, Kropp P. Progressive muscle relaxation reduces migraine frequency and normalizes amplitudes of contingent negative variation (CNV). *J Headache Pain.* 2016;17:37.
723. Flynn N. Systematic Review of the Effectiveness of Hypnosis for the Management of Headache. *Int J Clin Exp Hypn.* 2018;66(4):343-52.
724. Sullivan A, Cousins S, Ridsdale L. Psychological interventions for migraine: a systematic review. *J Neurol.* 2016;263(12):2369-77.
725. Minen MT, Adhikari S, Padikkala J, Tasneem S, Bagheri A, Goldberg E, et al. Smartphone-Delivered Progressive Muscle Relaxation for the Treatment of Migraine in Primary Care: A Randomized Controlled Trial. *Headache.* 2020;60(10):2232-46.
726. Gu Q, Hou JC, Fang XM. Mindfulness Meditation for Primary Headache Pain: A Meta-Analysis. *Chin Med J (Engl).* 2018;131(7):829-38.
727. Simshauser K, Luking M, Kaube H, Schultz C, Schmidt S. Is Mindfulness-Based Stress Reduction a Promising and Feasible Intervention for Patients Suffering from Migraine? A Randomized Controlled Pilot Trial. *Complement Med Res.* 2020;27(1):19-30.
728. Anheyer D, Leach MJ, Klose P, Dobos G, Cramer H. Mindfulness-based stress reduction for treating chronic headache: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia.* 2019;39(4):544-55.
729. Seng EK, Singer AB, Metts C, Grinberg AS, Patel ZS, Marzouk M, et al. Does Mindfulness-Based Cognitive Therapy for Migraine Reduce Migraine-Related Disability in People with Episodic and Chronic Migraine? A Phase 2b Pilot Randomized Clinical Trial. *Headache.* 2019;59(9):1448-67.
730. Stubberud A, Buse DC, Kristoffersen ES, Linde M, Tronvik E. Is there a causal relationship between stress and migraine? Current evidence and implications for management. *J Headache Pain.* 2021;22(1):155.
731. Nestoriuc Y, Martin A. Efficacy of biofeedback for migraine: a meta-analysis. *Pain.* 2007;128(1-2):111-27.
732. Andrasik F. Biofeedback in headache: an overview of approaches and evidence. *Cleve Clin J Med.* 2010;77 Suppl 3:S72-6.
733. Goslin RE, Gray RN, McCrory DC, Penzien D, Rains J, Hasselblad V. Behavioral and Physical Treatments for Migraine Headache. Behavioral and Physical Treatments for Migraine Headache. AHRQ Technical Reviews. Rockville (MD) 1999.
734. Holroyd KA, Penzien DB, Cordingley GE. Propranolol in the management of recurrent migraine: a meta-analytic review. *Headache.* 1991;31(5):333-40.
735. Kaushik R, Kaushik RM, Mahajan SK, Rajesh V. Biofeedback assisted diaphragmatic breathing and systematic relaxation versus propranolol in long term prophylaxis of migraine. *Complement Ther Med.* 2005;13(3):165-74.
736. Kolbe L, Eberhardt T, Leinberger B, Hinterberger T. Wirksamkeit von Biofeedback bei primärem Kopfschmerz – Eine randomisierte, kontrollierte Studie [Effectiveness of Biofeedback for

- Primary Headache - A Randomized Controlled Study]. *Psychother Psychosom Med Psychol.* 2020;70(7):300-7.
737. Minen MT, Corner S, Berk T, Levitan V, Friedman S, Adhikari S, et al. Heart rate variability biofeedback for migraine using a smartphone application and sensor: A randomized controlled trial. *Gen Hosp Psychiatry.* 2021;69:41-9.
738. French DJ, Holroyd KA, Pinell C, Malinoski PT, O'Donnell F, Hill KR. Perceived self-efficacy and headache-related disability. *Headache.* 2000;40(8):647-56.
739. Kropp P, Klinger R, Dresler T. Schmerztagebuch, Wochenende, Schokolade und Rotwein: Die Erwartungshaltung – Migräneauslöser Nummer 1? [Headaches diary, weekends, chocolate and red wine: are expectations the leading migraine trigger?]. *MMW Fortschr Med.* 2015;157(2):62-4.
740. Frettlöh J, Franz C, Jäkle C. Das Manual. In: Basler HD, Kröner-Herwig B, editors. *Psychologische Therapie bei Kopf- und Rückenschmerzen.* München: Quintessenz; 1998.
741. Klan T, Liesering-Latta E. *Kognitiv-verhaltenstherapeutisches Migränemanagement (MIMA). Ein Behandlungsmanual zur Krankheitsbewältigung und Attackenprophylaxe bei Migräne.* Göttingen: Hogrefe; 2020.
742. Wallasch TM, Kropp P. Multidisciplinary integrated headache care: a prospective 12-month follow-up observational study. *J Headache Pain.* 2012;13(7):521-9.
743. Fritsche G, Frettlöh J, Huppe M, Dlugaj M, Matatko N, Gaul C, et al. Prevention of medication overuse in patients with migraine. *Pain.* 2010;151(2):404-13.
744. Vasiliou VS, Karademas EC, Christou Y, Papacostas S, Karekla M. Acceptance and Commitment Therapy for Primary Headache Sufferers: A Randomized Controlled Trial of Efficacy. *J Pain.* 2021;22(2):143-60.
745. Dindo LN, Recober A, Calarge CA, Zimmerman BM, Weinrib A, Marchman JN, et al. One-Day Acceptance and Commitment Therapy Compared to Support for Depressed Migraine Patients: a Randomized Clinical Trial. *Neurotherapeutics.* 2020;17(2):743-53.
746. Martin PR, Reece J, Callan M, MacLeod C, Kaur A, Gregg K, et al. Behavioral management of the triggers of recurrent headache: a randomized controlled trial. *Behav Res Ther.* 2014;61:1-11.
747. Grazi L, Andrasik F, D'Amico D, Leone M, Usai S, Kass SJ, et al. Behavioral and pharmacologic treatment of transformed migraine with analgesic overuse: outcome at 3 years. *Headache.* 2002;42(6):483-90.
748. Bhombal ST, Usman A, Ghufuran M. Effectiveness of behavioural management on migraine in adult patients visiting family practice clinics: a randomized controlled trial. *J Pak Med Assoc.* 2014;64(8):900-6.
749. Tehrani MRH, Ghoreishi A, Kalhor L, Khosravi A, Ghoreishi A. Biofeedback: An Effective Add-on Treatment for Migraine Headache Alongside Medication Therapy. *J-Adv-Med-Biomed-Res.* 2021;29(132):14-20.
750. Bigal ME, Liberman JN, Lipton RB. Obesity and migraine: a population study. *Neurology.* 2006;66(4):545-50.
751. Busch V, Gaul C. Exercise in migraine therapy--is there any evidence for efficacy? A critical review. *Headache.* 2008;48(6):890-9.
752. Baillie LE, Gabriele JM, Penzien DB. A systematic review of behavioral headache interventions with an aerobic exercise component. *Headache.* 2014;54(1):40-53.
753. Darabaneanu S, Overath CH, Rubin D, Luthje S, Sye W, Niederberger U, et al. Aerobic exercise as a therapy option for migraine: a pilot study. *Int J Sports Med.* 2011;32(6):455-60.
754. Overath CH, Darabaneanu S, Evers MC, Gerber WD, Graf M, Keller A, et al. Does an aerobic endurance programme have an influence on information processing in migraineurs? *J Headache Pain.* 2014;15:11.
755. Varkey E, Cider A, Carlsson J, Linde M. Exercise as migraine prophylaxis: a randomized study using relaxation and topiramate as controls. *Cephalalgia.* 2011;31(14):1428-38.

756. Lemmens J, De Pauw J, Van Soom T, Michiels S, Versijpt J, van Breda E, et al. The effect of aerobic exercise on the number of migraine days, duration and pain intensity in migraine: a systematic literature review and meta-analysis. *J Headache Pain*. 2019;20(1):16.
757. Hagan KK, Li W, Mostofsky E, Bertisch SM, Vgontzas A, Buettner C, et al. Prospective cohort study of routine exercise and headache outcomes among adults with episodic migraine. *Headache*. 2021;61(3):493-9.
758. Kroll LS, Hammarlund CS, Linde M, Gard G, Jensen RH. The effects of aerobic exercise for persons with migraine and co-existing tension-type headache and neck pain. A randomized, controlled, clinical trial. *Cephalalgia*. 2018;38(12):1805-16.
759. Eslami R, Parnow A, Pairo Z, Nikolaidis P, Knechtel B. The effects of two different intensities of aerobic training protocols on pain and serum neuro-biomarkers in women migraineurs: a randomized controlled trial. *Eur J Appl Physiol*. 2021;121(2):609-20.
760. Pilati L, Battaglia G, Di Stefano V, Di Marco S, Torrente A, Raieli V, et al. Migraine and Sport in a Physically Active Population of Students: Results of a Cross-Sectional Study. *Headache*. 2020;60(10):2330-9.
761. Barber M, Pace A. Exercise and Migraine Prevention: a Review of the Literature. *Curr Pain Headache Rep*. 2020;24(8):39.
762. Song TJ, Chu MK. Exercise in Treatment of Migraine Including Chronic Migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2021;25(3):14.
763. Zhao Y, Huang L, Liu M, Gao H, Li W. Scientific Knowledge Graph of Acupuncture for Migraine: A Bibliometric Analysis from 2000 to 2019. *J Pain Res*. 2021;14:1985-2000.
764. Linde K, Allais G, Brinkhaus B, Manheimer E, Vickers A, White AR. Acupuncture for migraine prophylaxis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(1):CD001218.
765. Linde K, Allais G, Brinkhaus B, Fei Y, Mehring M, Vertosick EA, et al. Acupuncture for the prevention of episodic migraine. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016(6):CD001218.
766. Fan SQ, Jin S, Tang TC, Chen M, Zheng H. Efficacy of acupuncture for migraine prophylaxis: a trial sequential meta-analysis. *J Neurol*. 2021;268(11):4128-37.
767. Ni X, Dong L, Tian T, Liu L, Li X, Li F, et al. Acupuncture versus Various Control Treatments in the Treatment of Migraine: A Review of Randomized Controlled Trials from the Past 10 Years. *J Pain Res*. 2020;13:2033-64.
768. Yang M, Du T, Long H, Sun M, Liang F, Lao L. Acupuncture for menstrual migraine: a systematic review. *BMJ Support Palliat Care*. 2020.
769. Doll E, Threlkeld B, Graff D, Clemons R, Mittel O, Sowell MK, et al. Acupuncture in Adult and Pediatric Headache: A Narrative Review. *Neuropediatrics*. 2019;50(6):346-52.
770. Naguit N, Laeeq S, Jakkoju R, Reghefaoui T, Zahoor H, Yook JH, et al. Is Acupuncture Safe and Effective Treatment for Migraine? A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Cureus*. 2022;14(1):e20888.
771. Natbony LR, Zhang N. Acupuncture for Migraine: a Review of the Data and Clinical Insights. *Curr Pain Headache Rep*. 2020;24(7):32.
772. Shen F-j, Xu J, Zhan Y-j, Fu Q-h, Pei J. Acupuncture for migraine: A systematic review and meta-analysis. *World Journal of Acupuncture - Moxibustion*. 2019;29(1):7-14.
773. Zhang N, Houle T, Hindiyeh N, Aurora SK. Systematic Review: Acupuncture vs Standard Pharmacological Therapy for Migraine Prevention. *Headache*. 2020;60(2):309-17.
774. Liao CC, Liao KR, Lin CL, Li JM. Long-Term Effect of Acupuncture on the Medical Expenditure and Risk of Depression and Anxiety in Migraine Patients: A Retrospective Cohort Study. *Front Neurol*. 2020;11:321.
775. Tsai ST, Tseng CH, Lin MC, Liao HY, Teoh BK, San S, et al. Acupuncture reduced the medical expenditure in migraine patients: Real-world data of a 10-year national cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(32):e21345.
776. Zheng H, Huang SL, Chen YY, Tang TC, Qin D, Chen M. Topiramate, acupuncture, and BoNT-A for chronic migraine: a network meta-analysis. *Acta Neurol Scand*. 2021;143(5):558-68.

777. Hsu YY, Chen CJ, Wu SH, Chen KH. Cold intervention for relieving migraine symptoms: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Nurs*. 2022.
778. Borhani Haghighi A, Motazedian S, Rezaii R, Mohammadi F, Salarian L, Pourmokhtari M, et al. Cutaneous application of menthol 10% solution as an abortive treatment of migraine without aura: a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossed-over study. *Int J Clin Pract*. 2010;64(4):451-6.
779. Dussor G, Cao YQ. TRPM8 and Migraine. *Headache*. 2016;56(9):1406-17.
780. Spigt M, Weerkamp N, Troost J, van Schayck CP, Knottnerus JA. A randomized trial on the effects of regular water intake in patients with recurrent headaches. *Fam Pract*. 2012;29(4):370-5.
781. Nowaczewska M, Wiciński M, Kaźmierczak W. The Ambiguous Role of Caffeine in Migraine Headache: From Trigger to Treatment. *Nutrients*. 2020;12(8).
782. Owen JM, Green BN. Homeopathic treatment of headaches: a systematic review of the literature. *J Chiropr Med*. 2004;3(2):45-52.
783. Whitmarsh T. Evidence in complementary and alternative therapies: lessons from clinical trials of homeopathy in headache. *J Altern Complement Med*. 1997;3(4):307-10.
784. Kass B, Icke K, Witt CM, Reinhold T. Effectiveness and cost-effectiveness of treatment with additional enrollment to a homeopathic integrated care contract in Germany. *BMC Health Serv Res*. 2020;20(1):872.
785. Ostermann JK, Witt CM, Reinhold T. A retrospective cost-analysis of additional homeopathic treatment in Germany: Long-term economic outcomes. *PLoS One*. 2017;12(9):e0182897.
786. van der Kuy PH, Merkus FW, Lohman JJ, ter Berg JW, Hooymans PM. Hydroxocobalamin, a nitric oxide scavenger, in the prophylaxis of migraine: an open, pilot study. *Cephalalgia*. 2002;22(7):513-9.
787. Hagen K, Brenner E, Linde M, Gravdahl GB, Tronvik EA, Engstrom M, et al. Acetyl-L-carnitine versus placebo for migraine prophylaxis: A randomized, triple-blind, crossover study. *Cephalalgia*. 2015;35(11):987-95.
788. Wagner W, Nootbaar-Wagner U. Prophylactic treatment of migraine with gamma-linolenic and alpha-linolenic acids. *Cephalalgia*. 1997;17(2):127-30; discussion 02.
789. Soares AA, Loucana PMC, Nasi EP, Sousa KMH, Sa OMS, Silva-Neto RP. A double-blind, randomized, and placebo-controlled clinical trial with omega-3 polyunsaturated fatty acids (OPFA-3) for the prevention of migraine in chronic migraine patients using amitriptyline. *Nutr Neurosci*. 2018;21(3):219-23.
790. Pradalier A, Bakouche P, Baudesson G, Delage A, Cornaille-Lafage G, Launay JM, et al. Failure of omega-3 polyunsaturated fatty acids in prevention of migraine: a double-blind study versus placebo. *Cephalalgia*. 2001;21:818-22.
791. Arzani M, Jahromi SR, Ghorbani Z, Vahabizad F, Martelletti P, Ghaemi A, et al. Gut-brain Axis and migraine headache: a comprehensive review. *J Headache Pain*. 2020;21(1):15.
792. Naghibi MM, Day R, Stone S, Harper A. Probiotics for the Prophylaxis of Migraine: A Systematic Review of Randomized Placebo Controlled Trials. *J Clin Med*. 2019;8(9).
793. Parohan M, Djalali M, Sarraf P, Yaghoubi S, Seraj A, Foroushani AR, et al. Effect of probiotic supplementation on migraine prophylaxis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Neurosci*. 2020:1-8.
794. Hindiyyeh NA, Zhang N, Farrar M, Banerjee P, Lombard L, Aurora SK. The Role of Diet and Nutrition in Migraine Triggers and Treatment: A Systematic Literature Review. *Headache*. 2020.
795. Kleine-Tebbe J, Reese I, Ballmer-Weber B, et al. Keine Empfehlung für IgG- und IgG4-Bestimmungen gegen Nahrungsmittel. *Allergo J*. 2009:276-3.
796. Evcili G, Utku U, Öğün MN, Özdemir G. Early and long period follow-up results of low glycaemic index diet for migraine prophylaxis. *Ağrı*. 2018;30(1):8-11.

797. Ferrara LA, Pacioni D, Di Fronzo V, Russo BF, Speranza E, Carlino V, et al. Low-lipid diet reduces frequency and severity of acute migraine attacks. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2015;25(4):370-5.
798. Bunner AE, Agarwal U, Gonzales JF, Valente F, Barnard ND. Nutrition intervention for migraine: a randomized crossover trial. *The Journal of Headache and Pain*. 2014;15(1):69.
799. Di Lorenzo C, Coppola G, Sirianni G, Di Lorenzo G, Bracaglia M, Di Lenola D, et al. Migraine improvement during short lasting ketogenesis: a proof-of-concept study. *European Journal of Neurology*. 2015;22(1):170-7.
800. Di Lorenzo C, Pinto A, Ienca R, Coppola G, Sirianni G, Di Lorenzo G, et al. A Randomized Double-Blind, Cross-Over Trial of very Low-Calorie Diet in Overweight Migraine Patients: A Possible Role for Ketones? *Nutrients*. 2019;11(8).
801. Gazerani P. Migraine and Diet. *Nutrients*. 2020;12(6).
802. Göbel H. Objective Headache Classification on the Computer According to the International Headache Society. In: Olesen J, editor. *Headache Classification and Epidemiology*. 4. New York: Raven; 1994. p. 55-62.
803. Raffaelli B, Göbel C, Neeb L, Priebe J, Ruscheweyh R, Schenk S, et al. eHealth: Praxistaugliche Angebote in der Schmerzmedizin [eHealth: Practical offerings in pain medicine]. *MMW Fortschr Med*. 2021;163(Suppl 1):14-8.
804. Dahlem MA, Roesch A, Neeb L, Kropp P, Dresler T. Was leisten Migräne-Apps? [What do migraine apps offer?]. *MMW Fortschr Med*. 2018;160(2):51-4.
805. Diener HC, Donoghue S, Gaul C, Holle-Lee D, Jockel KH, Mian A, et al. Prevention of medication overuse and medication overuse headache in patients with migraine: a randomized, controlled, parallel, allocation-blinded, multicenter, prospective trial using a mobile software application. *Trials*. 2022;23(1):382.
806. Göbel H, Frank B, Heinze A, Göbel C, Göbel A, Gendolla A, et al. Zeitgemäße ärztliche Verlaufs- und Erfolgskontrolle mit der Migräne-App. *Schmerzmedizin*. 36(5):28-36.
807. Ruscheweyh R, Klonowski T, Gossrau G, Kraya T, Gaul C, Straube A, et al. The headache registry of the German Migraine and Headache Society (DMKG): baseline data of the first 1,351 patients. *J Headache Pain*. 2022;23(1):74.
808. Neeb L, Ruscheweyh R, Dresler T. Digitalisierung in der Kopfschmerzbehandlung [Digitalization in headache therapy]. *Schmerz*. 2020;34(6):495-502.
809. Dresler T, Guth AL, Lupke J, Kropp P. Psychologische Kopfschmerztherapie in Zeiten von COVID-19 [Psychological treatment of headache in times of COVID-19]. *Schmerz*. 2020;34(6):503-10.
810. Wallace LS, Dhingra LK. A systematic review of smartphone applications for chronic pain available for download in the United States. *J Opioid Manag*. 2014;10(1):63-8.
811. Martinez-Perez B, de la Torre-Diez I, Lopez-Coronado M. Mobile health applications for the most prevalent conditions by the World Health Organization: review and analysis. *J Med Internet Res*. 2013;15(6):e120.
812. Rosser BA, Eccleston C. Smartphone applications for pain management. *J Telemed Telecare*. 2011;17(6):308-12.
813. Hundert AS, Huguet A, McGrath PJ, Stinson JN, Wheaton M. Commercially available mobile phone headache diary apps: a systematic review. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2014;2(3):e36.
814. Roesch A, Dahlem MA, Neeb L, Kurth T. Validation of an algorithm for automated classification of migraine and tension-type headache attacks in an electronic headache diary. *J Headache Pain*. 2020;21(1):75.
815. Oltrogge JH, Brockmann S, Scherer M. Kopfschmerz in der hausärztlichen Praxis. *Zeitschrift für Allgemeinmedizin*. 2018;7-8:306-12.
816. Jamison RN, Raymond SA, Levine JG, Slawsby EA, Nedeljkovic SS, Katz NP. Electronic diaries for monitoring chronic pain: 1-year validation study. *Pain*. 2001;91(3):277-85.
817. Stone AA, Shiffman S, Schwartz JE, Broderick JE, Hufford MR. Patient compliance with paper and electronic diaries. *Control Clin Trials*. 2003;24(2):182-99.

818. Neeb L, Dresler T. Sollten Patienten Kopfschmerz-Apps verwenden? Schmerzmedizin. 2019;35(4):10-1.
819. Albrecht U-V. Einheitlicher Kriterienkatalog zur Selbstdeklaration der Qualität von Gesundheits-Apps. Version 1.2 vom 22.06.2019.2019.
820. Sorbi MJ, Balk Y, Kleiboer AM, Couturier EG. Follow-up over 20 months confirms gains of online behavioural training in frequent episodic migraine. Cephalalgia. 2017;37(3):236-50.
821. Sorbi MJ, Kleiboer AM, van Silfhout HG, Vink G, Passchier J. Medium-term effectiveness of online behavioral training in migraine self-management: A randomized trial controlled over 10 months. Cephalalgia. 2015;35(7):608-18.
822. Noser AE, Klages KL, Gamwell KL, Brammer CN, Hommel KA, Ramsey RR. A systematic evaluation of primary headache management apps leveraging behavior change techniques. Cephalalgia. 2022;42(6):510-23.
823. Oliveira Goncalves AS, Laumeier I, Hofacker MD, Raffaelli B, Burow P, Dahlem MA, et al. Study Design and Protocol of a Randomized Controlled Trial of the Efficacy of a Smartphone-Based Therapy of Migraine (SMARTGEM). Front Neurol. 2022;13:912288.
824. Diener HC, Gaul C, Jensen R, Göbel H, Heinze A, Silberstein SD. Integrated headache care. Cephalalgia. 2011;31(9):1039-47.
825. Göbel H, Heinze A, Heinze-Kuhn K, Henkel K, Roth A, Ruschmann HH. Development and implementation of integrated health care in pain medicine : the nationwide German headache treatment network. Schmerz. 2009;23(6):653-70.
826. Göbel H, Heinze-Kuhn K, Petersen I, Göbel A, Heinze A. Integrated headache care network. Kiel Migraine and Headache Center and German National Headache Treatment Network. Schmerz. 2013;27(2):149-65.
827. Raffaelli B, Mecklenburg J, Overeem LH, Scholler S, Dahlem MA, Kurth T, et al. Determining the Evolution of Headache Among Regular Users of a Daily Electronic Diary via a Smartphone App: Observational Study. JMIR Mhealth Uhealth. 2021;9(7):e26401.
828. Thakur E, Recober A, Turvey C, Dindo LN. Benefits of an on-line migraine education video for patients with co-occurring migraine and depression. J Psychosom Res. 2018;112:47-52.
829. Friedman DI, Rajan B, Seidmann A. A randomized trial of telemedicine for migraine management. Cephalalgia. 2019;39(12):1577-85.
830. Flynn N. Effect of an Online Hypnosis Intervention in Reducing Migraine Symptoms: A Randomized Controlled Trial. Int J Clin Exp Hypn. 2019;67(3):313-35.

## Anhang: Erklärung von Interessen – tabellarische Zusammenfassung

Die Originale der vollständig ausgefüllten Interessenerklärungen sind bei den Leitlinienkoordinatoren/Editorial Office Leitlinien hinterlegt.

Im Folgenden sind die Interessenerklärungen der Autoren als standardisierte tabellarische Zusammenfassung dargestellt mit den Ergebnissen der Interessenkonfliktbewertung. In der tabellarischen Zusammenfassung werden nur die Angaben aufgeführt, für die ein thematisch relevanter Bezug zur Leitlinie festgestellt wurde. Die Erklärungen der LL-Gruppe wurden durch H.-C. Diener, S. Förderreuther und P. Kropp sowie ihre Erklärungen als KoordinatorInnen von einem anonym arbeitenden, unabhängigen und sachkundigen Interessenkonfliktbeauftragten der DGN gesichtet und bewertet.

	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- und Schulungstätigkeiten	Autoren/ Ko-Autorentätigkeit	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen	indirekte Interessen	Thematischer Bezug zur Leitlinie/ thematische Relevanz Bewertung von Interessenkonflikten Konsequenz
<b>Hans-Christoph Diener (Koordinator DGN)</b>	nein	nein	Teva (Fremanezumab), Lilly (Galcanezumab), Lundbeck (Eptinezumab), Biohaven (Rimegepant)	Lundbeck (Eptinezumab), Lilly (Galcanezumab), Teva (Fremanezumab), Weber und Weber (Petasides)	DFG (Prophylaxe des MOH; ohne Industriebeteiligung)	nein	Pressesprecher DGN, DMKG, EHF, IHS, AAN, EAN  wissenschaftliche Tätigkeiten: Kopfschmerz  federführende Beteiligung: Info Neurologie & Psychiatrie, Medscape, Neurodiem  Abteilung für Neuro-Epidemiologie, IMIBE, Universität Duisburg-Essen	Vorträge, Autorentätigkeit  geringe  keine



	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- und Schulungstätigkeiten	Autoren/ Ko-Autorentätigkeit	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen	indirekte Interessen	Thematischer Bezug zur Leitlinie/ thematische Relevanz Bewertung von Interessenkonflikten Konsequenz
<b>Stefanie Förderreuther (Kordinatorin DMKG)</b>	nein	Novartis (Erenumab), Sanofi (Thomapyrin Tensioduo), Hormosan (Sumatriptan), Lundbeck (Eptinezumab), TEVA (Migräneprophylaxe), Lilly (Migräneprophylaxe), Novartis (Erenumab)	TEVA Novartis Allergan	nein	nein	nein	DMKG wissenschaftliche Tätigkeiten: Kopfschmerz, IHA Diagnostik  klinische Tätigkeiten: Schmerztherapie, Hirntodfeststellung  Neurologische Klinik und Poliklinik der LMU München	AdBoards, Vorträge  moderate  kein Mitwirken und Enthaltung (Delphi-Runde) bei den monoklonalen Antikörpern gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor

	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- und Schulungstätigkeiten	Autoren/ Ko-Autorentätigkeit	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen	indirekte Interessen	Thematischer Bezug zur Leitlinie/ thematische Relevanz Bewertung von Interessenkonflikten Konsequenz
<b>Peter Kropp (Koordinator DMKG)</b>	Novartis (Psychologische Faktoren der Kopfschmerzbehandlung)  TEVA (nicht-medikamentöse Kopfschmerzbehandlung)	Novartis (Monoklonale Antikörper)  Lilly (Monoklonale Antikörper)	nein	nein	nein	nein	DGMP, DMKG  wissenschaftliche Tätigkeiten: Pathophysiologie von Kopfschmerzen und Migräne  klinische Tätigkeiten: Nicht-medikamentöse Kopfschmerztherapie, Verhaltenstherapie  federführende Beteiligung: DGVT, DGPSF, ISM, OPK  Institut für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie, Universitätsmedizin Rostock	Beratungen, AdBoards  geringe, da kein Bezug zu Medikamenten (Tätigkeiten sind alle zu nicht-medikamentösen Therapien)  keine

	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- und Schulungstätigkeiten	Autoren/ Ko-Autorentätigkeit	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen	indirekte Interessen	Thematischer Bezug zur Leitlinie/ thematische Relevanz Bewertung von Interessenkonflikten Konsequenz
<b>Thomas Dresler (Autor)</b>	nein	nein	Hormosan (Psychologie und Kopfschmerz, Digitale Ansätze und Aspekte der Pandemie)  Teva (Alltag meistem mit Migräne)	Hogrefe Verlag, Springer (jeweils ohne Industriebeteiligung)	nein	nein	DMKG, DGPA, Society for fNIRS, MCLS, DGPs, ADHS-Netz Tübingen  wissenschaftliche Tätigkeiten: Forschung, Nachwuchsgruppenleitung, Publikationen Neuro- und Bildungswissenschaft, Kopfschmerz  Universitätsklinikum für Psychiatrie und Psychotherapie Tübingen, LEAD Graduate School & Research Network Tübingen	Vorträge  geringe  keine

	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- und Schulungstätigkeiten	Autoren/ Ko-Autorentätigkeit	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen	indirekte Interessen	Thematischer Bezug zur Leitlinie/ thematische Relevanz Bewertung von Interessenkonflikten Konsequenz
<b>Robert Fleischmann (Autor)</b>	nein	Novartis (Erenumab)  TEVA (Fremanezumab)	Novartis, TEVA (Behandlung der Migräne)	nein	Novartis (Erenumab, APOLLON)  TEVA (Fremanezumab, Migräne)	nein	DMKG  wissenschaftliche Tätigkeiten: Pathophysiologische Grundlagen und Versorgungssituation der Migräne  klinische Tätigkeiten: Kopfschmerzzentrum, Hochschulambulanz, teilstationäre und stationäre Kopfschmerzbehandlung  Klinik für Neurologie, Universitätsmedizin Greifswald	AdBoards, Vorträge, Forschungsvorhaben  moderate  kein Mitwirken und Enthaltung (Delphi-Runde) bei den monoklonalen Antikörpern

	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- und Schulungstätigkeiten	Autoren/ Ko-Autorentätigkeit	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen	indirekte Interessen	Thematischer Bezug zur Leitlinie/ thematische Relevanz Bewertung von Interessenkonflikten Konsequenz
<b>Charly Gaul (Autor)</b>	Allergan Pharma/Abbvie (Botulinumtoxin)	Lilly (Lasmiditan, Galcanezumab), Teva (Fremanezumab), Novartis (Erenumab), Lundbeck (Eptinezumab)	Lilly (Lasmiditan, Galcanezumab), Lundbeck (Eptinezumab), Grünenthal (Zolmitriptan), Novartis (Erenumab), Teva (Fremanezumab), Hormosan (Sumatriptan), Allergan Pharma/Abbvie (Botulinumtoxin)	Novartis (Erenumab)	nein	nein	DMKG, DGN, DGNB, Deutsche Schmerz-gesellschaft, DGS, IHS, IASP, Migräne-Liga e.V., CSG e.V.  wissenschaftliche und klinische Tätigkeiten: Kopfschmerzkrankungen  Selbstständig, Kopfschmerzzentrum Frankfurt	Beratung, AdBoards, Vorträge, Autorentätigkeit  moderate  War nur in der formalen Endredaktion eingebunden (Korrektur und redaktionelle Überarbeitung der Endversion)
<b>Florian Giese (Autor)</b>	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Universitätsklinikum Halle	keine
<b>Carl Göbel (Autor)</b>	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Schmerzklinik Kiel & Klinik für Neurologie, UKSH Lübeck	keine

	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- und Schulungstätigkeiten	Autoren/ Ko-Autorentätigkeit	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen	indirekte Interessen	Thematischer Bezug zur Leitlinie/ thematische Relevanz Bewertung von Interessenkonflikten Konsequenz
<b>Hartmut Göbel (Autor)</b>	Organon Austria (Rizatriptan)	Grünenthal (Zolmitriptan)  Lilly (Galcanezumab)  Novartis (Erenumab)  Teva (Fremanezumab)	Allergan GmbH (Onabotulinumtoxin)	Springer-Verlag (Kopfschmerzen; ohne Industriebeteiligung)	nein	nein	DGN, DGS, DMKG, DSG  wissenschaftliche Tätigkeiten: Neurologische Schmerztherapie, Kopfschmerzen, neuropathische Schmerzen  klinische Tätigkeiten: Neurologische Schmerztherapie, Migräne, Kopfschmerzen, neuropathische Schmerzen  Schmerzklinik Kiel	Beratung, AdBoards, Schulungstätigkeit  moderate  kein Mitwirken und Enthaltung (Delphi-Runde) bei Triptanen und monoklonalen Antikörpern

	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- und Schulungstätigkeiten	Autoren/ Ko-Autorentätigkeit	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen	indirekte Interessen	Thematischer Bezug zur Leitlinie/ thematische Relevanz Bewertung von Interessenkonflikten Konsequenz
<b>Gudrun Gossrau (Autorin)</b>	nein	Novartis (Erenumab)  Lilly (Galcanezumab)  Teva (Fremanezumab)	Novartis (Erenumab)  Lilly (Galcanezumab)  Teva (Fremanezumab)	nein	nein	nein	DMKG, Deutsche Schmerzgesellschaft, IHS, DGN  wissenschaftliche Tätigkeiten: Migräne, Kopfschmerz, Schmerz, Riechen, Sensorik  klinische Tätigkeiten: Kopfschmerz, neuropathischer Schmerz  federführende Beteiligung: Medizinische Fakultät der TU Dresden  Universitätsschmerz-zentrum, Universitäts-klinikum Dresden	AdBoards, Vorträge  moderate  kein Mitwirken und Enthaltung (Delphi-Runde) bei monoklonalen Antikörpern

	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- und Schulungstätigkeiten	Autoren/ Ko-Autorentätigkeit	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen	indirekte Interessen	Thematischer Bezug zur Leitlinie/ thematische Relevanz Bewertung von Interessenkonflikten Konsequenz
<b>Anna-Lena Guth (Autorin)</b>	TEVA/ Ratiopharm (Schmerz, Schmerzgedächtnis, Schmerz- bewältigungs- strategien)  Sanofi Aventis (Psycho- therapeutische Verfahren bei Kopfschmerz)	Novartis (Zukunfts- perspektiven in der Migräne- therapie)	Novartis (Psychotherapie und psych. Komorbi- dität bei Migräne, Rolle des Psycho- therapeuten in der Kopfschmerz- therapie)  TEVA (Migräne, Entspannungs- verfahren)  Allergan/Abbvie (Kopfschmerz- erkrankungen)  Lundbeck (Psyche und Kopfschmerz)	Kohlhammer (Kopfschmerzen)  ABW Wissenschafts- verlag (Pa- tienten- ratgeber Migräne- und Kopfschmerz)  Elsevier (Kopfschmerzen, Uexküll, Psychosoma- tische Medizin)  Hormosan (Akuttherapie Migräne und Blut- Verletzungs- Spritzenphobie)	nein	nein	DMKG, DGPSF, Psychotherapeutenkammer Hessen  wissenschaftliche Tätigkeiten: Psychotherapie bei Kopfschmerzerkrankungen, Kognitive Verhaltens- therapie, interdisziplinäre multimodale Schmerz- therapie  klinische Tätigkeiten: Psychotherapie bei Kopfschmerzerkrankungen, Kognitive Verhaltens- therapie, Entspannungs- verfahren  Kopfschmerzzentrum Frankfurt	Beratungen, AdBoards, Autorentätigkeit (Homosan), Vorträge über psychologische Themen  moderate  Mitwirkung nur bei nicht- medikamentöser Therapie



	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- und Schulungstätigkeiten	Autoren/ Ko-Autorentätigkeit	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen	indirekte Interessen	Thematischer Bezug zur Leitlinie/ thematische Relevanz Bewertung von Interessenkonflikten Konsequenz
<b>Till Hamann (Autor)</b>	nein	nein	nein	Springer Verlag (GRP-Antikörper in der Migräneprophylaxe; ohne Industriebeteiligung)	nein	nein	DGN, DMKG, Hartmannbund  Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsmedizin Rostock	keine
<b>Simon Heintz (Autor)</b>	nein	nein	TEVA (CGRP-Therapien in der Migräneprophylaxe)	nein	nein	nein	DMKG  Klinische Tätigkeiten: Neurologische Ambulanz, Integrierte Versorgung Kopfschmerz, Kopfschmerzambulanz  Klinik für Neurologie, Universitätsklinik Halle (Saale)	Vortrag  geringe  keine

	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- und Schulungstätigkeiten	Autoren/ Ko-Autorentätigkeit	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen	indirekte Interessen	Thematischer Bezug zur Leitlinie/ thematische Relevanz Bewertung von Interessenkonflikten Konsequenz
<b>Dagny Holle-Lee (Autorin)</b>	nein	<p>Teva (Fremanezumab)</p> <p>Lilly (Galcanezumab)</p> <p>Novartis (Erenumab)</p> <p>Lundbeck (Eptinezumab)</p> <p>Hormosan (Sumatriptan s.c)</p>	<p>Allergan/Abbvie (Onabotulinumtoxin A)</p> <p>Lilly/Zuellig Pharma (Galcanezumab)</p> <p>Novartis (Erenumab)</p> <p>Lundbeck (Eptinezumab)</p> <p>Hormosan (Sumatriptan s.c.)</p>	nein	nein	nein	<p>DMKG, DGN</p> <p>wissenschaftliche Tätigkeiten: Klinik und Pathophysiologie Kopfschmerzkrankungen</p> <p>klinische Tätigkeiten: Leitung Westdt. Kopfschmerzszentrum</p> <p>Westdeutsches Kopfschmerz- und Schwindelzentrum, Klinik für Neurologie, Universitätsmedizin Essen</p>	<p>AdBoards, Vorträge</p> <p>moderate</p> <p>kein Mitwirken und Enthaltung (Delphi-Runde) bei Sumatriptan, OnabotulinumtoxinA und den monoklonalen Antikörpern</p>

<b>Tim Jürgens (Autor)</b>	Gutachten G-BA (Nutzen- bewertung Botulinumtoxin, Fremanezumab, Erenumab)	Allergan (Botox), Teva (Fremanezumab), Novartis (Erenumab), Lilly (Galcanezumab), Lasmiditan, Hormosan (Sumatripan), Lundbeck (Eptinezumab)	Allergan (Botox), Teva (Fremanezumab), Novartis (Erenumab), Lilly (Galcanezumab), Lasmiditan, Hormosan (Sumatripan), Lundbeck (Eptinezumab)	nein	G-BA (Evaluation Migräne-App)	nein	DMKG, DGN, Fortbildungsakademie Schmerzkongress, IHS, Chair Special Interest Group „Emerging Therapies“  wissenschaftliche Tätigkeiten: Neurophysiologie und Schmerz, Neuromodulation bei Schmerz, Autonomes Nervensystem und Schmerz, Neuropsychologie und Schmerz  Klinische Tätigkeiten: Kopf- und Gesichtsschmerzen, Neuropathische Schmerzen, Neurogeriatrie, Neuropalliativmedizin, Bewegungsstörungen, Periphere Neurologie  Klinik für Neurologie, KMG Klinikum Güstrow	AdBoards und Vorträge (Gutachten und Evaluation G-BA nicht industriegelenkt)  moderate  kein Mitwirken und Enthaltung (Delphi-Runde) bei monoklonalen Antikörpern, OnabotulinumtoxinA und Lasmiditan
<b>Katharina Kamm (Autorin)</b>	nein	Novartis (Migräne)	Novartis (primärer und sekundärer Kopfschmerz/ Menstruelle Migräne)  Lundbeck (Migräne)  TEVA (Photophobie)	nein	Novartis (Migräne)	nein	DMKG  wissenschaftliche Tätigkeiten: Migräne, Cluster- kopfschmerz  klinische Tätigkeiten:	AdBoards, Vorträge, Forschungsvorhaben  moderate  kein Mitwirken und Enthaltung (Delphi-Runde) bei monoklonalen Antikörpern

	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- und Schulungstätigkeiten	Autoren/ Ko-Autorentätigkeit	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen	indirekte Interessen	Thematischer Bezug zur Leitlinie/ thematische Relevanz Bewertung von Interessenkonflikten Konsequenz
			und Migräne) Lilly (Clusterkopfschmerz)				Neurologie LMU Klinikum München	
<b>Doris Liebsamal (Autorin)</b>	nein	nein	Lilly (Migränetherapie)	nein	nein	nein	ÖKSG, ÖGUM  federführende Beteiligung: Sonocampus GmbH (Neuromuskulärer Ultraschall)	Vorträge  geringe  keine

	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- und Schulungstätigkeiten	Autoren/ Ko-Autorentätigkeit	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen	indirekte Interessen	Thematischer Bezug zur Leitlinie/ thematische Relevanz Bewertung von Interessenkonflikten Konsequenz
<b>Arne May (Autor)</b>	nein	nein	nein	nein	nein	nein	DGN, DMKG, ISASP, IHS  wissenschaftliche Tätigkeiten: Kopfschmerz, Pathophysiologie, Neuroimaging  klinische Tätigkeiten: Neurologie, Schmerzmedizin, Kopfschmerz, Gesichtsschmerz  federführende Beteiligung: Cephalalgia und Cephalalgia Report  Institut für Systemische Neurowissenschaften, Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf (UKE)	keine  als Herausgeber von Cephalalgia keine Beziehungen zur Industrie  keine; war dennoch nur in der formalen Endredaktion eingebunden (Korrektur und redaktionelle Überarbeitung der Endversion)

	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- und Schulungstätigkeiten	Autoren/ Ko-Autorentätigkeit	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen	indirekte Interessen	Thematischer Bezug zur Leitlinie/ thematische Relevanz Bewertung von Interessenkonflikten Konsequenz
<b>Steffen Nägel (Autor)</b>	nein	Teva (Fremanezumab) Lilly (Galcanezumab) Novartis (Erenumab) Lundbeck (Eptinezumab) Hormosan (Sumatriptan s.c.)	Allergan (Onabotulinumtoxin A) Lilly (Galcanezumab) Novartis (Erenumab) Teva (Fremanezumab) Hormosan (Sumatriptan s.c./Eletriptan)	Hormosan (Sumatriptan s.c./Eletriptan)	nein	nein	DMKG, DGN, INS, MN, EAN  wissenschaftliche Tätigkeiten: Klinik und Pathophysiologie von Kopfschmerz- und Schwindelerkrankungen  klinische Tätigkeiten: Leiter Hochschul- und Kopfschmerzambulanz  Hochschulambulanz, Kopfschmerzambulanz, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg	AdBoards, Vorträge, Autorentätigkeit  moderate  kein Mitwirken und Enthaltung (Delphi-Runde) bei monoklonalen Antikörpern

	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- und Schulungstätigkeiten	Autoren/ Ko-Autorentätigkeit	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen	indirekte Interessen	Thematischer Bezug zur Leitlinie/ thematische Relevanz Bewertung von Interessenkonflikten Konsequenz
<b>Lars Neeb (Autor)</b>	TEVA (Fremanezumab/Ajovy)	Novartis (Erenumab/ Sumatriptan s.c.)	Novartis (Erenumab) Lilly (Galcanzumab) TEVA (Fremanezumab) Pharm Allergan (Botox)	Springer Medizin Verlag GmbH (Migräne und Demenz; ohne Industriebeteiligung)	Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt e.V. (Smartphone gestützte Migränetherapie "eHealth")  TEVA (Fremanezumab)  Lilly (Galcanzumab)  Allergan/ Abbvie (Atogepant)	nein	DGN, DMKG, IHS  wissenschaftliche Tätigkeiten: Migräne, Clusterkopfschmerz, Schlaganfall  klinische Tätigkeiten: Kopfschmerz, Epilepsie, Schlaganfall  Klinik und Hochschulambulanz für Neurologie, Charité Universitätsmedizin Berlin	Beratung, AdBoards, Vorträge, Forschungsvorhaben  moderate  kein Mitwirken und Enthaltung (Delphi-Runde) bei monoklonalen Antikörpern
<b>Uwe Niederberger (Autor)</b>	nein	nein	Memomed e.V./ DGVT/ISM (Psychologische Schmerztherapie)	nein	nein	nein	DGPSF, DMKG  Institut für Medizinische Psychologie, UKSH Campus Kiel	Vorträge ohne Industriebeteiligung  keine

	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- und Schulungstätigkeiten	Autoren/ Ko-Autorentätigkeit	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen	indirekte Interessen	Thematischer Bezug zur Leitlinie/ thematische Relevanz Bewertung von Interessenkonflikten Konsequenz
<b>Antonella Palla (Autorin)</b>	nein	Lundbeck (Schweiz) AG (Eptinezumab)  Novartis (Interview und Steering Committee Themen MÜKS)	Teva (CGRP Antibodies und 3-Länder-Experten Meeting Migräne)	IFAK DATA (Kopf-schmerzen)	nein	nein	MigraineAction  wissenschaftliche Tätigkeiten: Neuro-Otologie, Schwindel  klinische Tätigkeiten: Neuro-Otologie, Schwindel, Kopfschmerz, Concussion  federführende Beteiligung: Med. Fakultät Universität Zürich (Kopfschmerz, klinische Neurologie, Neurologie)  Neurologie, Swiss Concussion Center, Schuthess Klinik	AdBoards, Vorträge, Autorentätigkeit  moderate  kein Mitwirken und Enthaltung (Delphi-Runde) bei monoklonalen Antikörpern



	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- und Schulungstätigkeiten	Autoren/ Ko-Autorentätigkeit	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen	indirekte Interessen	Thematischer Bezug zur Leitlinie/ thematische Relevanz Bewertung von Interessenkonflikten Konsequenz
<b>Uwe Reuter (Autor)</b>	Pfizer (Rimegepant)  Lundbeck (Eptinezumab)	Amgen, Novartis (Erenumab)  Abbvie/Allergan (Botox/Onabotulinumtoxin)  Lilly (Galcanzumab, Lasmiditan)  TEVA (Fremanezumab)  Lundbeck (Eptinezumb)	Amgen, Novartis (Erenumab)  Abbvie/Allergan (Botox/Onabotulinumtoxin)  Lilly (Galcanzumab, Lasmiditan), Medscape (CGRPmAK)  Springer (Lasmiditan, Rimegepant, mAK)  Strea MedUp (CGRPmAK)	Amgen, Novartis (Erenumab)  Abbvie/Allergan (Botox, Atogepant)  Lilly (Galcanzumab, Lasmiditan)  TEVA (Fremanezumab)	Novartis (Erenumab)  Abbvie/Allergan (Botox, Atogepant)  Lilly (Galcanzumab, Lasmiditan)  TEVA (Fremanezumab)  Lundbeck/ Alder (Eptinezumb)	nein	DMKG, DGN, EHF  wissenschaftliche Tätigkeiten: Kopfschmerzen, Migräne  klinische Tätigkeiten: Kopfschmerzen  Universitätsmedizin Greifswald, Charité Universitätsmedizin Berlin	Beratungen, AdBoards, Vorträge, Autoren Tätigkeit, Forschungsvorhaben  moderate  War nur in der formalen Endredaktion eingebunden (Überprüfen der Literaturzitate und der Tabellen)

	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- und Schulungstätigkeiten	Autoren/ Ko-Autorentätigkeit	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen	indirekte Interessen	Thematischer Bezug zur Leitlinie/ thematische Relevanz Bewertung von Interessenkonflikten Konsequenz
<b>Victoria Ruschil (Autorin)</b>	nein	nein	nein	nein	nein	nein	DMKG  wissenschaftliche Tätigkeiten: Kopfschmerz, Genetik, Polyneuropathien  klinische Tätigkeiten: Kopfschmerz  Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie, Universitätsklinikum Tübingen	keine

	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- und Schulungstätigkeiten	Autoren/ Ko-Autorentätigkeit	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen	indirekte Interessen	Thematischer Bezug zur Leitlinie/ thematische Relevanz Bewertung von Interessenkonflikten Konsequenz
<b>Christoph Schankin (Autor)</b>	Teva (Fremanezumab)	Almirall (Almotriptan) Lilly (Galcanezumab) Lundbeck (Eptinezumab) Novartis (Erenumab) Teva (Fremanezumab)	Grünenthal (Zolmitriptan) Lilly (Galcanezumab) Novartis (Erenumab) Teva (Fremanezumab)	nein	Teva (Fremanezumab) Novartis (Erenumab)	nein	SNS, SKG, EAN, AAN, AHS, IHS, DMKG  wissenschaftliche Tätigkeiten: Kopfschmerz, Migräne, Kopfschmerz als Notfall, Aura, Visual Snow, Sekundäre Kopfschmerzen  klinische Tätigkeiten: Leitung Universitäre Kopfschmerzsprechstunde  Neurologische Klinik, Inselspital, Universitätsspital Bern	Beratung, AdBoards, Vorträge, Forschungsvorhaben  moderate  kein Mitwirken und Enthaltung (Delphi-Runde) bei monoklonalen Antikörpern

	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- und Schulungstätigkeiten	Autoren/ Ko-Autorentätigkeit	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen	indirekte Interessen	Thematischer Bezug zur Leitlinie/ thematische Relevanz Bewertung von Interessenkonflikten Konsequenz
<b>Andreas Straube (Autor)</b>	Sanofi (Thomapyrin)	Allergan (Botox) Novartis (Aimovig) Lilly (Emgality) TEVA (Ajovy)	Allergan Novartis Lilly TEVA	Novartis (Daten einer Umfrage an KS-Zentren)	nein	nein	wissenschaftliche Tätigkeiten: Kopfschmerz, Okulomotorik, Onkologie  klinische Tätigkeiten: Leiter der Kopfschmerzambulanz  federführende Beteiligung: Münchener Schmerztag  Neurologie, Klinikum Großhadern, Universität München	Baratung, AdBoards, Vorträge, Autorentätigkeit  moderate  Mitwirkung nur bei der nicht-invasiven Neuromodulation

	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- und Schulungstätigkeiten	Autoren/ Ko-Autorentätigkeit	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen	indirekte Interessen	Thematischer Bezug zur Leitlinie/ thematische Relevanz Bewertung von Interessenkonflikten Konsequenz
<b>Sonja-Maria Tesar (Autorin)</b>	nein	Abbvie, Novartis, Teva, Lilly, Ratiopharm, Pfizer, Stada (Onabotulinumtoxin A, Erenumab, Glucanumab, Fremanezumab, Eletriptan, Zolmitriptan)	Abbvie, Novartis, Teva, Lilly, Ratiopharm, Pfizer, Stada (Onabotulinumtoxin A, Erenumab, Glucanumab, Fremanezumab, Eletriptan, Zolmitriptan)	nein	k.A.	nein	ÖKSG  wissenschaftliche Tätigkeiten: Kopfschmerz und Schmerztherapie  klinische Tätigkeiten: Spezielle Schmerztherapie, allgemeine Neurologie  KABEG: Klinikum Klagenfurt am Wörthersee und Wolfsberg (Klagenfurt: Kopf- und Gesichtsschmerzambulanz)	AdBoards, Vorträge  moderate  kein Mitwirken und Enthaltung (Delphi-Runde) bei OnabotulinumtoxinA und monoklonale Antikörper
<b>Cem Thunstedt (Autor)</b>	nein	TEVA (Migräne)	TEVA (Migräne in der Allgemeinmedizin, DGSS-Vortrag)	nein	nein	ohne Relevanz zur LL	DMKG  wissenschaftliche und klinische Tätigkeiten: CGRP, Chiari Malformation, Migräne, IHH  Klinikum Großhadern, LMU München	AdBoard, Vorträge  moderate  kein Mitwirken und Enthaltung (Delphi-Runde) bei Fremanezumab

# Impressum

© 2022 Deutsche Gesellschaft für Neurologie,  
Reinhardtstr. 27 C, 10117 Berlin

## Kommission Leitlinien der DGN

### Vorsitzende

Prof. Dr. med. Helmut Steinmetz  
PD Dr. med. Oliver Kastrup (stellv.)

### Mitglieder

Prof. Dr. med. Christian Gerloff  
Prof. Dr. med. Peter U. Heuschmann  
Prof. Dr. med. Dagny Holle-Lee  
Prof. Dr. med. Günter Höglinger  
Prof. Dr. med. Susanne Knake  
Prof. Dr. med. Thomas Lempert  
Prof. Dr. med. Matthias Maschke (Vertreter der Chefärzte)  
Dr. med. Uwe Meier (Vertreter der Niedergelassenen)  
Prof. Dr. med. Hans-Walter Pfister  
Prof. Dr. med. Thomas Platz  
Prof. Dr. med. Heinz Reichmann  
Prof. Dr. med. Peter Sandor (Vertreter der SNG)  
Prof. Dr. med. Christiane Schneider-Gold  
Prof. Dr. med. Claudia Sommer  
Prof. Dr. med. Bernhard J. Steinhoff  
Prof. Dr. med. Götz Thomalla  
Prof. Dr. med. Lars Timmermann  
Prof. Dr. med. Claus W. Wallesch  
Prof. Dr. med. Jörg R. Weber (Vertreter der ÖGN)  
Prof. Dr. med. Christian Weimar  
Prof. Dr. med. Michael Weller  
Prof. Dr. med. Wolfgang Wick

## Editorial Office der DGN

Redaktion: Katja Ziegler, Sonja van Eys,  
DGN Dienstleistungsgesellschaft mbH,  
Reinhardtstr. 27 C, 10117 Berlin

Clinical Pathways: Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Hufschmidt

Kontakt: leitlinien@dgn.org