

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2025-B-138z Rimegepant

Stand: Mai 2025

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Rimegepant [Migräneprophylaxe]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	<u>Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V:</u> – Erenumab (Beschlüsse vom 2. Mai 2019 und 21. Oktober 2021) – Galcanezumab (Beschluss vom 19. September 2019) – Fremanezumab (Beschluss vom 7. November 2019) – Eptinezumab (Beschluss vom 16. Februar 2023) <u>sonstiges:</u> – Valproinsäure (Beschlüsse vom 20. März 2020 und 18. August 2022 zur Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter (siehe Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten))
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Rimegepant N02CD06 VYDURA®	VYDURA wird angewendet zur präventiven Behandlung von episodischer Migräne bei Erwachsenen, die mindestens 4 Migräneattacken pro Monat haben.
<i>Konventionelle Prophylaktika/Therapeutika</i>	
Metoprolol C07AB02 Beloc-ZOK®	Erwachsene: – Migräneprophylaxe
Propranolol C07AA05 Dociton®	– Migräneprophylaxe
Flunarizin N07CA03 Natil®-N	Zur Prophylaxe bei diagnostisch abgeklärter, einfacher und klassischer Migräne bei Patienten mit häufigen und schweren Migräneanfällen, wenn die Behandlung mit Beta-Rezeptorenblockern kontraindiziert ist oder keine ausreichende Wirkung gezeigt hat.
Topiramat N03AX11 Topamax®	Topiramat ist indiziert bei Erwachsenen zur Prophylaxe von Migräne-Kopfschmerzen nach sorgfältiger Abwägung möglicher alternativer Behandlungsmethoden. Topiramat ist nicht vorgesehen für die Akutbehandlung.
Clostridium botulinum Toxin Typ A M03AX01 BOTOX®	Linderung der Symptome bei erwachsenen Patienten, die die Kriterien einer chronischen Migräne erfüllen (Kopfschmerzen an ≥ 15 Tagen pro Monat, davon mindestens 8 Tage mit Migräne) und die auf prophylaktische Migräne-Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).
Amitriptylin N06AA09	– zur prophylaktischen Behandlung von Migräne bei Erwachsenen.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Saroten®	
<i>Biologika</i>	
Erenumab N02CD01 Aimovig®	Aimovig ist angezeigt zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.
Galcanezumab N02CD02 Emgality®	Emgality ist angezeigt zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.
Fremanezumab N02CD03 Ajovy®	AJOVY wird angewendet zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.
Eptinezumab N02CD05 Vyepti®	VYEPTI wird angewendet zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.
<i>Gepante</i>	
Atogepant N02CD07 Aquipta®	AQUIPTA wird angewendet zur Prophylaxe von Migräne bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Vorgang: 2025-B-138-z Rimegepant

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 13. Mai 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	5
2 Systematische Recherche	5
3 Ergebnisse	6
3.1 Cochrane Reviews	6
3.2 Systematische Reviews	7
3.3 Leitlinien	30
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	60
Referenzen	62

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin-converting enzyme
ACP	American College of Physicians
AEs	Adverse Events
AHS	American Headache Society
ARB	Angiotensin II–receptor blocker
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BID	Both In Die, Twice Daily
CGRP	The Calcitonin Gene-Related Peptide
CI	Confidence Intervals
CM	Chronic Migraine
ECRI	ECRI Guidelines Trust
EHF	European Headache Federation
EM	Episodic migraine
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HF	High frequency
HFEM	High-frequency episodic migraine
HIS	International Headache Society
HIT	Headache Impact Test
HR	Hazard Ratio
ICHD	The International Classification of Headache Disorders
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
mAbs	Monoclonal Antibodies
MD	Mean difference
MFEM	Moderate-frequency episodic migraine
M-H	Mantel-Haenszel
MHDs	The Reduction Of Monthly Headache Days
MIDAS	Migraine Disability Assessment
MMDs	The Reduction Of Monthly Migraine Days
NICE	National Institute for Health and Care Excellence

NNT	Numbers needed to treat
OR	Odds Ratio
QD	Quaque Die, Once Daily
RD	Risk difference
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMD	Standardized Mean Difference
SNRI	Serotonin–norepinephrine reuptake inhibitor
SSRI	Selective serotonin reuptake inhibitor
TCA	Tricyclic antidepressant.
TEAEs	Treatment-Emergent Adverse Events
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Migräneprophylaxe bei Erwachsenen.

Hinweis zur Synopse: „Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt“.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Migräneprophylaxe* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.de>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 07.02.2025 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 1.393 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Dabei wurde für systematische Reviews, inkl. Meta-Analysen, ein Publikationszeitraum von 2 Jahren und für Leitlinien von 5 Jahren betrachtet. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet.

Nachträglich wurden am 07.05.2025 eine aktualisierte Leitlinie des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) sowie eine des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) identifiziert.

Basierend darauf, wurden insgesamt 14 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine Cochrane Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Hou M et al., 2024 [3].

Efficacy and safety of atogepant, a small molecule CGRP receptor antagonist, for the preventive treatment of migraine: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

The present study aimed to systematically evaluate the efficacy and safety of atogepant, a CGRP antagonist, for migraine prophylaxis from the results of randomized controlled trials (RCTs).

Methodik

Population:

- migraine sufferers (18 years of age or older)

Intervention:

- atogepant (any dosage)

Komparator:

- placebo

Endpunkte:

- Monthly migraine days (MMD);
- Monthly headache days (MHD);
- Acute medication use days;
- $\geq 50\%$ Reduction in MMDs;
- Adverse events (AE); treatment-emergent adverse events (TEAEs), constipation, nausea, fatigue and urinary tract infection

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Library, Embase, PubMed and <https://www.clinicaltrials.gov/> for RCTs from inception of the databases to Feb 1, 2024.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Certainty of evidence by using the GRADE approach;
- five domains (risk of bias, inconsistency, indirectness, imprecision, and publication bias);
- Finally, the overall quality of evidence was summarized as very low, low, moderate, or high

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- n=4 RCTs (2813 patients)

Charakteristika der Population:

Table 1 Characteristics of the included studies

In-cluded trials	Location(s); Study design	Eligibility criteria	Gender(male/female) mean age (years)		Migraine attacks per month		Medica-tion dosage	Study period	Efficacy outcomes		Safety outcomes
			Control	Trial	Control	Trial			Primary	Secondary	
Goadsby P J et al, 2020	Multinational RCT	ICHD-3 beta	32/154; 40.5± 11.7	79/560; 40.07± 12.33	7.8±2.5	7.6±2.5	10 mg QD 30 mg QD 60 mg QD 30 mg BID 60 mg BID	12Weeks	MMDs	MHDs; acute medica- tion use days; ≥50% reduction in MMDs	TEAEs; treatment- related TEAEs; serious TEAEs; treatment- related serious TEAE; nausea; upper respiratory tract infec- tion; nasopharyngitis; constipation; urinary tract infection; fatigue
Ailani J et al, 2021	Multinational RCT	ICHD-3	24/198; 40.3± 12.8	77/603; 42.01± 12.03	7.5±2.4	7.7±2.4	10 mg QD 30 mg QD 60 mg QD	12Weeks	MMDs	MHDs; acute medica- tion use days; ≥50% reduction in MMDs	TEAEs; treatment- related TEAEs; serious TEAEs; treatment- related serious TEAE; nausea; upper respiratory tract infec- tion; nasopharyngitis; constipation; urinary tract infection; fatigue
Pozo-Rosich P et al, 2023	Multinational RCT	ICHD-3	30/225; 42.0± 12.4	66/452; 42.15± 12.10	18.9±4.8	18.9±5.2	60 mg QD 30 mg BID	12Weeks	MMDs	MHDs; acute medica- tion use days; ≥50% reduction in MMDs	TEAEs; treatment- related TEAEs; serious TEAEs; nausea; upper respiratory tract infec- tion; nasopharyngitis; constipation; urinary tract infection; fatigue
Tas-sorelli C et al, 2024	Multinational RCT	ICHD-3	16/141; 43.4± 10.3	17/139; 40.9± 10.7	9.3±2.4	9.1±2.3	60 mg QD	12Weeks	MMDs	MHDs; acute medica- tion use days; ≥50% reduction in MMDs	TEAEs; treatment- related TEAEs; serious TEAEs; nausea; nasopharyngitis; constipation; urinary tract infection

Data are mean ± SD. RCT, randomized controlled trial; ICHD, the International Classification of Headache Disorders; QD, quaque die, once daily; BID, both in die, twice daily; MMDs, Monthly migraine days; MHDs, Monthly headache days; TEAEs, treatment-emergent adverse events

Studienergebnisse:

- **The reduction of monthly migraine days (MMDs)**
 - As shown in Fig. 4, compared with placebo, patients receiving atogepant treatment achieved a significant decrease in the numbers of MMDs (SMD – 0.40, 95% CI -0.46 to -0.34, P<0.00001), with statistically significant differences observed across all dosage groups.

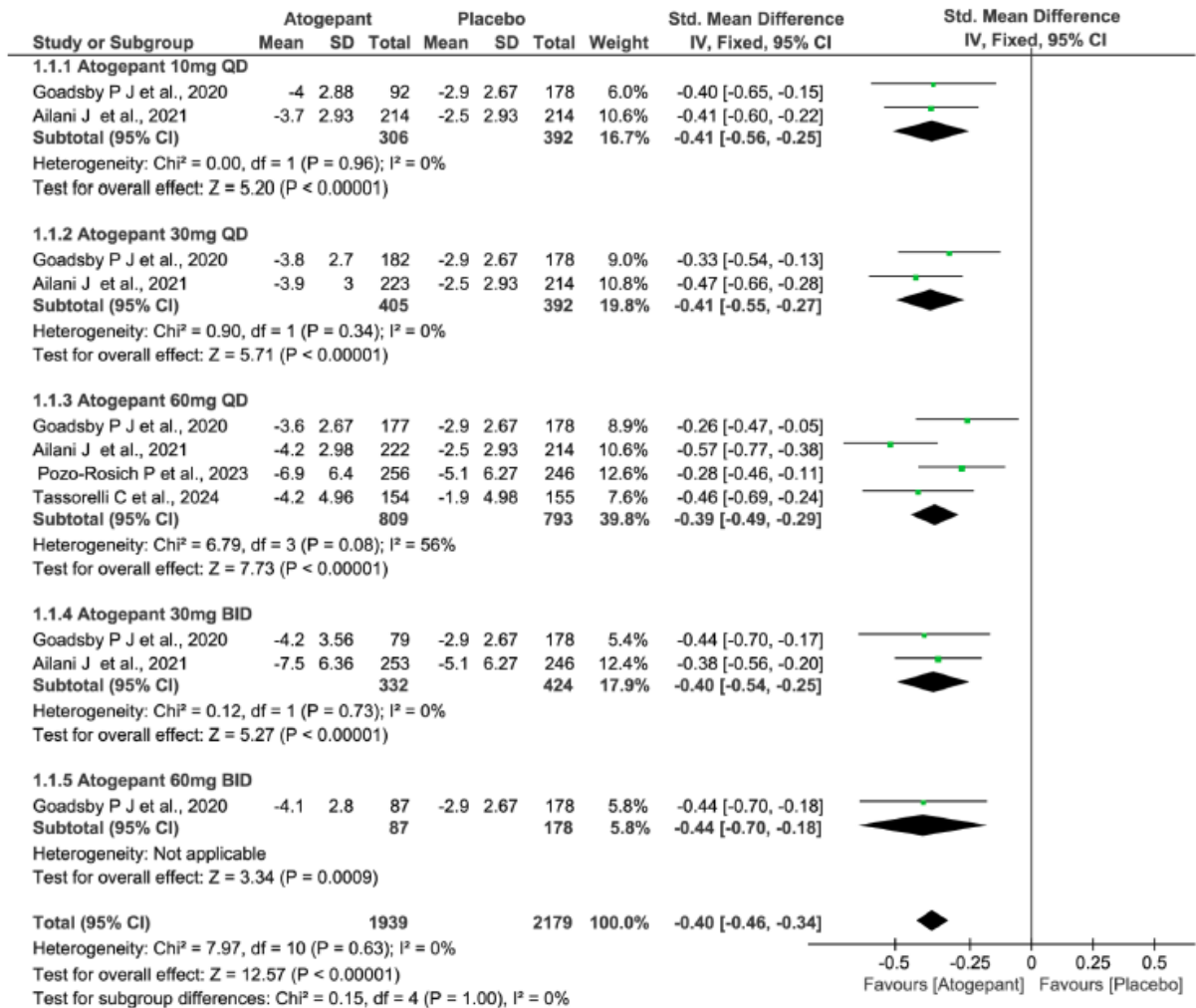


Fig. 4 Meta-analysis of the reduction of MMDs in different doses compared with placebo. The diamond indicates the estimated standardized mean difference with 95% confidence interval for the pooled patients. MMDs, Monthly migraine days; M-H, Mantel-Haenszel; CI, confidence interval

- **The reduction of monthly headache days (MHDs)**

- The SMD after treatment favored atogepant over placebo (SMD -0.39, 95% CI -0.46 to -0.33, $P < 0.00001$; Fig. 8), and the subgroup analysis didn't show a remarkable difference in the reduction of MHDs from different dosage of atogepant over control therapy ($\chi^2 = 0.75$, $P = 0.95$, $I^2 = 0\%$).

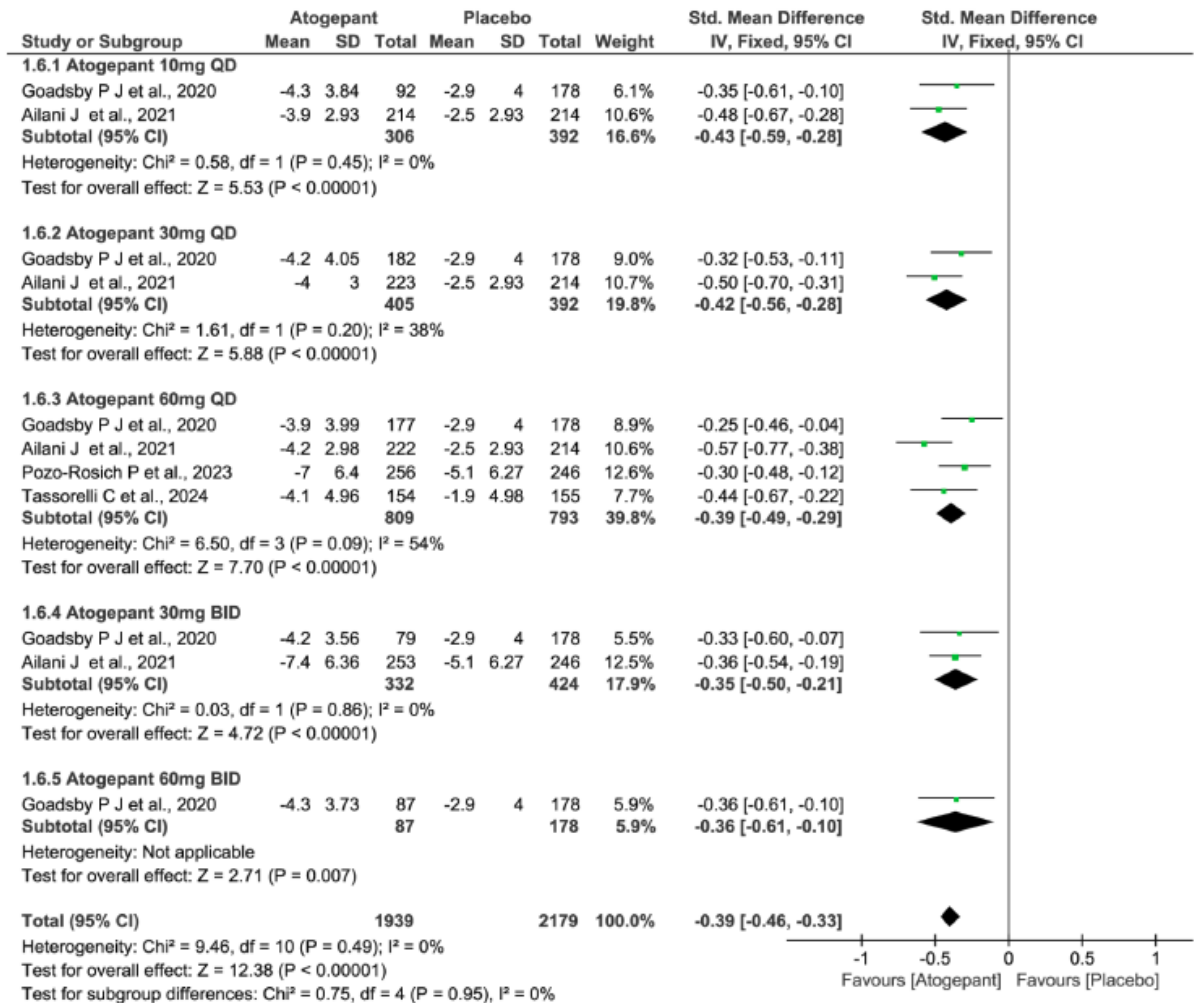


Fig. 8 Meta-analysis of the reduction of MHDs in different doses compared with placebo. The diamond indicates the estimated standardized mean difference with 95% confidence interval for the pooled patients. MHDs, Monthly headache days; M-H, Mantel-Haenszel; CI, confidence interval

- **The reduction of acute medication use days**

- As shown in Fig. 9, atogepant also showed benefits with over placebo at the reduction of acute medication use days (SMD - 0.45, 95% CI -0.51 to -0.39, $P < 0.00001$), while no dose-related improvements were found in different dosage groups ($\chi^2 = 0.46$, $P = 0.98$, $I^2 = 0\%$), and continuing to increase the dose of the medication did not further improve the efficacy.

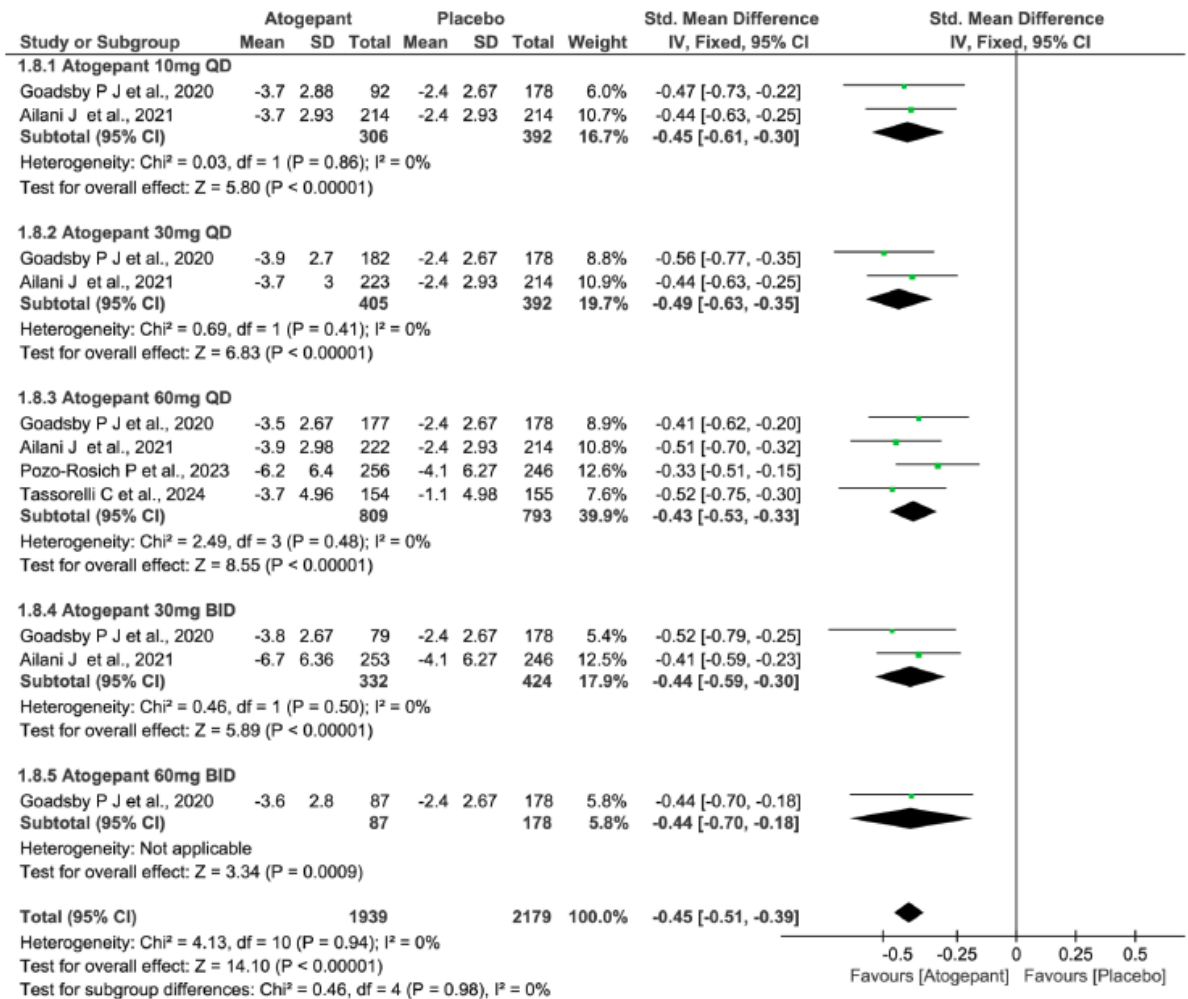


Fig. 9 Meta-analysis of the reduction of acute medication use days in different doses compared with placebo. The diamond indicates the estimated standardized mean difference with 95% confidence interval for the pooled patients. M-H, Mantel-Haenszel; CI, confidence interval

- **50% responder rate in monthly migraine days**
 - As shown in Fig. 10, the data showed a significant decrease in 50% responder rates of atogepant compared with placebo (RR 1.66, 95% CI 1.46 to 1.89, $P = 0.002$), and the statistical differences observed across all dosage groups.

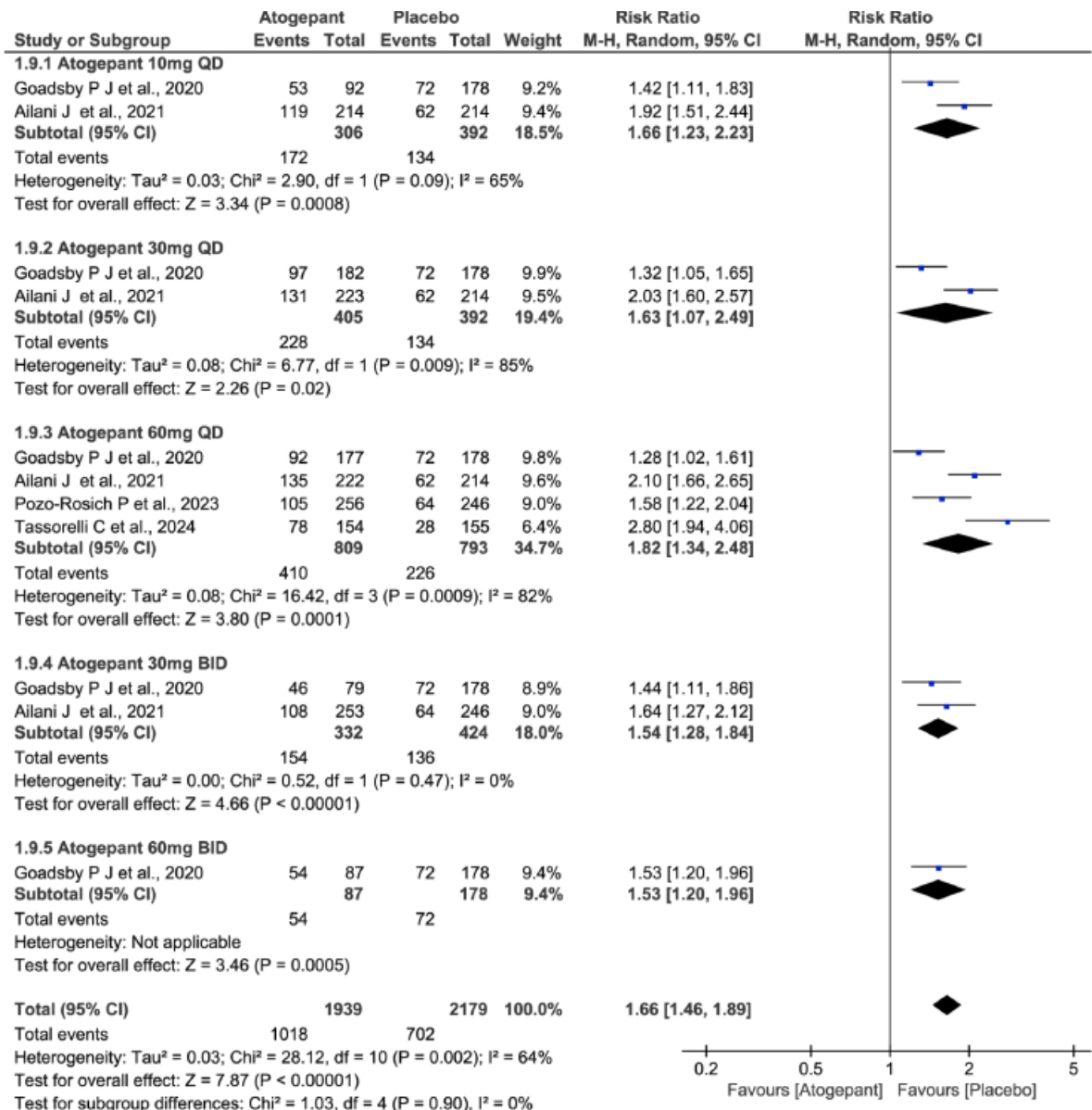


Fig. 10 Meta-analysis of the 50% responder rates in different doses compared with placebo. The diamond indicates the estimated relative risk with 95% confidence interval for the pooled patients. M-H, Mantel-Haenszel; CI, confidence interval

- **Safety of atogepant for the treatment of migraine prevention**

- The atogepant group and two dosage groups (atogepant 30 mg BID or 60 mg BID) showed a significantly higher risk of any treatment-emergent adverse events (TEAEs) and treatment-related TEAEs (TEAEs: all [RR 1.11, 95% CI 1.02–1.21, $P = 0.02$], atogepant 30 mg BID [RR 1.17, 95% CI 1.02–1.34, $P = 0.02$]; treatment-related TEAEs: atogepant 60 mg BID [RR 1.64, 95% CI 1.02–2.63, $P = 0.04$]). Furthermore, there were remarkable differences between atogepant and placebo in the incidence of constipation, nausea, fatigue and urinary tract infection (constipation: all [RR 2.55, 95% CI 1.91–3.41, $P < 0.00001$], atogepant 30 mg QD [RR 2.14, 95% CI 1.10–4.18, $P = 0.03$], atogepant 60 mg QD [RR 2.74, 95% CI 1.74–4.32, $P < 0.0001$], atogepant 30 mg BID [RR 3.03, 95% CI 1.54–5.95, $P = 0.001$]; nausea: all [RR 2.19, 95% CI 1.67–2.87, $P < 0.00001$], atogepant 60 mg QD [RR 2.63, 95% CI 1.71–4.05, $P < 0.0001$], atogepant 30 mg BID [RR 2.10, 95% CI 1.16–3.78, $P = 0.01$]; fatigue: atogepant 60 mg BID [RR 3.07, 95% CI 1.13–8.35, $P = 0.03$], urinary tract infection: all [RR 1.05, 95% CI 1.05–2.11, $P = 0.03$]), some statistically significant differences between the various dosage

groups were detected regarding the aforementioned AEs. In addition, there were no significant differences in the incidence of nasopharyngitis and upper respiratory tract infection, serious TEAEs were reported in 22 of the participants in the atogepant or placebo group.

Qualität der Studien:

	Tassorelli C et al., 2024	Pozo-Rosich P et al., 2023	Goatsby P J et al., 2020	Aliani J et al., 2021	
	+	+	+	+	Random sequence generation (selection bias)
	+	+	+	+	Allocation concealment (selection bias)
	+	+	+	+	Blinding of participants and personnel (performance bias)
	+	+	?	?	Blinding of outcome assessment (detection bias)
	+	+	?	+	Incomplete outcome data (attrition bias)
	+	+	+	+	Selective reporting (reporting bias)
	+	+	+	+	Other bias

Anmerkung/Fazit der Autoren

This systematic review and meta-analysis compared different doses of atogepant with placebo for 12 weeks, and suggested that atogepant are effective and tolerable in a non-dose-dependent manner for migraine prophylaxis, furthermore, greater mean decreases from baseline in mean MMDs were observed with atogepant during the first 4 weeks of treatment. However, AEs included nausea, constipation are common, and the risk of upper respiratory tract and urinary tract infection is also notable over time generally increased. Besides, larger dosage of atogepant may be linked to increased risk of treatment-related TEAEs such as fatigue.

Lampl C et al., 2023 [5].

The comparative effectiveness of migraine preventive drugs: a systematic review and network meta-analysis

Fragestellung

While there are several trials that support the efficacy of various drugs for migraine prophylaxis against placebo, there is limited evidence addressing the comparative safety and efficacy of these drugs. We conducted a systematic review and network meta-analysis to facilitate comparison between drugs for migraine prophylaxis.

Methodik

Population:

- episodic or chronic migraine in adults

Intervention:

- pharmacologic interventions for migraine prophylaxis (antidepressants, antiepileptics, antihypertensives, CGRP(r)mAbs, calcium channel blockers and gepants)

Komparator:

- placebo

Endpunkte:

- Proportion of patients who experience a 50% or more reduction in migraine days per month, number of migraine days per month, and adverse events leading to discontinuation

Recherche/Suchzeitraum:

- we searched MEDLINE, EMBASE, Cochrane CENTRAL, and ClinicalTrials.gov from inception to August 13, 2022

Qualitätsbewertung der Studien:

- RoB 2.0

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

73 RCTs

Charakteristika der Population und Qualität der Studien

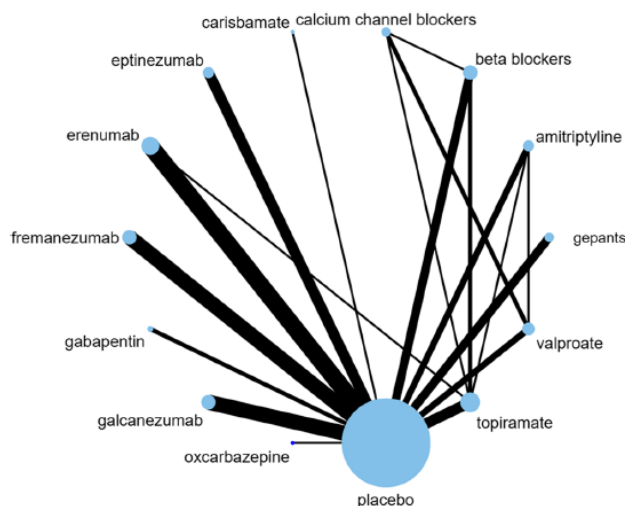
Table 1 Trial characteristics

		Trial	Randomization	Deviations from the intended intervention	Missing outcome data	Measurement of outcome	Selection of the reported results
Registered	44 (59%)	Ailani 2021	●	●	●	●	●
Funding		Ashina 2020	●	●	●	●	●
Industry	54 (73%)	Ashina 2022	●	●	●	●	●
Government	4 (5%)	Bigal 2015	●	●	●	●	●
Institution	2 (3%)	Bigal 2015	●	●	●	●	●
Not-for-profit	0 (0%)	Bostani 2013	●	●	●	●	●
None	1 (1%)	Brandes 2004	●	●	●	●	●
Not reported	13 (17%)	Cady 2009	●	●	●	●	●
Mean age	41	Camporeale 2018	●	●	●	●	●
Male (%)	16%	Chowdhury 2021	●	●	●	●	●
Migraine with aura (%)	18 (45%)	Couch 1979	●	●	●	●	●
Prior prophylaxis (%)	28 (49%)	Couch 2011	●	●	●	●	●
Mean migraine days/month	11	Croop 2021	●	●	●	●	●
Interventions		Detke 2018	●	●	●	●	●
Amitriptyline	7 (10%)	Diener 1996	●	●	●	●	●
Beta-blockers	13 (18%)	Diener 2002	●	●	●	●	●
Calcium Channel Blockers	8 (11%)	Diener 2004	●	●	●	●	●
Carisbamate	2 (3%)	Dodick 2009	●	●	●	●	●
Eptinezumab	5 (7%)	Dodick 2014 (galcanezumab)	●	●	●	●	●
Erenumab	9 (13%)	Dodick 2014 (eptinezumab)	●	●	●	●	●
Fremanezumab	7 (10%)	Dodick 2018 (fremanezumab)	●	●	●	●	●
Gabapentin	2 (3%)	Dodick 2018 (erenumab)	●	●	●	●	●
Galcanezumab	7 (10%)	Dodick 2019	●	●	●	●	●
Gepants	4 (6%)	Ferrari 2019	●	●	●	●	●
Oxcarbazepine	1 (1%)	Freitag 2002	●	●	●	●	●
Pregabalin	1 (1%)	Goadsby 2020	●	●	●	●	●
Topiramate	13 (18%)	Goadsby 2020	●	●	●	●	●
Valproate	8 (11%)	Goadsby 2017	●	●	●	●	●
		Goncalves 2016	●	●	●	●	●
		Ho 2014	●	●	●	●	●
		Holroyd 2010	●	●	●	●	●
		Hu 2022	●	●	●	●	●
		Kalita 2013	●	●	●	●	●
		Klapper 1997	●	●	●	●	●
		Lipton 2020	●	●	●	●	●
		Luo 2012	●	●	●	●	●
		Mansoureh 2008	●	●	●	●	●
		Mathew 1995	●	●	●	●	●
		Mathew 2001	●	●	●	●	●
		Mulleners 2020	●	●	●	●	●
		Reuter 2018	●	●	●	●	●
		Reuter 2022	●	●	●	●	●
		Sakai 2019	●	●	●	●	●
		Sakai 2020	●	●	●	●	●
		Sakai 2021 (chronic)	●	●	●	●	●
		Sakai 2021 (episodic)	●	●	●	●	●
		Silberstein 2004	●	●	●	●	●
		Silberstein 2006	●	●	●	●	●
		Silberstein 2008	●	●	●	●	●
		Silberstein 2009	●	●	●	●	●
		Silberstein 2012	●	●	●	●	●
		Silberstein 2013	●	●	●	●	●
		Silberstein 2017	●	●	●	●	●
		Skjarevski 2018	●	●	●	●	●
		Skjarevski 2018 (EVOLVE-2)	●	●	●	●	●
		Sudilovsky 1987	●	●	●	●	●
		Sun 2016	●	●	●	●	●
		Takeshima 2021	●	●	●	●	●
		Tepper 2017	●	●	●	●	●
		Wang 2021	●	●	●	●	●

● Subsequent for EOR or more reduction in monthly migraine days

Studienergebnisse:

- 50% or more reduction in monthly migraine days



- Fifty-seven trials with 26,378 patients reported on 50% or more reduction in monthly migraine days and could be incorporated into the network meta-analysis
- We found high certainty evidence that fremanezumab, eptinezumab, erenumab, galcanezumab, gepants, and topiramate increase the proportion of patients who experience a 50% or more reduction in monthly migraine days compared to placebo.
- We found moderate certainty evidence that beta-blockers, valproate, and amitriptyline probably increase the proportion of patients who experience a 50% or more reduction in monthly migraine days and that carisbamate and oxcarbazepine are probably not different than placebo.
- we found low certainty evidence that gabapentin may increase the proportion of patients who experience a 50% or more reduction in monthly migraine days and very low certainty evidence for calcium channel blockers.
- Fremanezumab appeared the most beneficial, with high certainty evidence that it increases the proportion of patients who experience a 50% or more reduction in monthly migraine days compared to gepants, topiramate, and carisbamate. Fremanezumab shows moderate certainty of superiority compared to amitriptyline, betablockers, calcium channel blockers, oxcarbazepine, galcanezumab, eptinezumab, erenumab, and valproate and low certainty evidence compared to gabapentin
- Monthly migraine/headache days
 - Sixty-two trials, including 29,156 patients, reported on monthly migraine or monthly headache days
 - We found high certainty evidence that, compared to placebo, fremanezumab, erenumab, galcanezumab, eptinezumab, gepants, topiramate, and beta-blockers reduce monthly migraine days, and that oxcarbazepine and gabapentin are not different from placebo
 - We also found moderate certainty evidence that valproate, amitriptyline, and calcium channel blockers are probably not different from placebo
- Adverse events leading to discontinuation
 - Sixty-six trials, including 29,327 patients, reported adverse events leading to discontinuation
 - We found high certainty evidence that valproate and amitriptyline result in more adverse events leading to discontinuation, compared to placebo, and that erenumab is not different than placebo.

- We found moderate certainty evidence that topiramate, beta-blockers, oxcarbazepine, and gabapentin probably result in more adverse events and that frenanezumab, galcanezumab, eptinezumab, gepants, and carisbamate are probably not different from the trials on these drugs placebo
- We found low certainty evidence that calcium channel blockers may increase adverse events compared with placebo

Drug	50% reduction in monthly migraine days	Monthly migraine days	Adverse events leading to discontinuation
Baseline risk	275 per 1000	NA	NA
Results	Risk difference in 1000 people (95% CI)	Difference in mean monthly migraine days (95% CI)	Risk difference in 1000 people (95% CI)
fremanezumab	341.1 more (219 to 493.23)	2.22 fewer (-2.8 to -1.65)	3.9 more (-17.5 to 25.3)†
erenumab	206 more (122.7 to 306.74)	1.6 fewer (-2.05 to -1.6)	0.3 more (-19.2 to 19.8)
galcanezumab	223.9 more (132 to 336.7)	1.97 fewer (-2.48 to -1.47)	9.5 more (-11.5 to 30.4)†
eptinezumab	173 more (79.1 to 291.75)	1.85 fewer (-2.5 to -1.21)	9.4 more (-15.3 to 34.2)†
gepants	146.8 more (49.4 to 273.54)	1.12 fewer (-1.74 to -0.5)	2.6 more (-27.2 to 32.4)†
topiramate	123.5 more (49.6 to 214.16)	0.73 fewer (-1.16 to -0.3)	88.8 more (64.3 to 113.4) ‡
beta-blocker	136.6 more (43.2 to 257.47)*	0.69 fewer (-1.21 to -0.17)	23.9 more (-6.4 to 54.2)†
valproate	215 more (89.4 to 383.71)*	0.37 more (-0.44 to 1.19) *	67.1 more (27.2 to 107)
amitriptyline	143.6 (36.7 to 287.08)*	0.9 fewer (-1.91 to 0.1) *	64 more (24.1 to 103.9)
carisbamate	67.7 fewer (-159.7 to 97.61)†		2.6 more (-96.1 to 101.3)†
oxcarbazepine	41.3 more (-118.1 to 362.44)†	0.37 more (-1.06 to 1.8)	47.1 more (-54. to 149)†
gabapentin/pregabalin	80.2 more (-48.6 to 282.18)* †	0.03 more (-1.17 to 1.22)	50.4 more (-15.5 to 116.4)†
calcium channel blocker	101 more (-5.4 to 249.4)* † ‡	0.65 fewer (-1.29 to -0.1) *	33.5 more (-5.7 to 72.7) * †
MCID/MID	15%	2 MMD	2%

GRADE ratings and interpretation

	Definitely more beneficial than placebo	Definitely more harmful than placebo	Definitely no different than placebo
High			
Moderate	Probably more beneficial than placebo	Probably more harmful than placebo	Probably no different than placebo
Low	May be more beneficial than placebo	May be more harmful than placebo	May be no different than placebo
Very low	We are very uncertain.		

Anmerkung/Fazit der Autoren

We show that CGRP(r)mAbs have the highest efficacy and the lowest incidence of adverse events compared to placebo, closely followed by gepants. We also show that commonly used drugs, like amitriptyline, beta-blockers, and topiramate, appear not only be less effective than CGRP(r)mAbs) and gepants, but they are associated with substantially higher risk of adverse events—an important issue since more than half of patients discontinue prophylactic migraine drugs within 6 months, attributed to poor efficacy and tolerability.

Kommentare zum Review

Weitere Publikationen mit ähnlicher Fragestellung:

- Mistry H et al., 2024 [8]
- Kodounis M et al., 2024 [4]
- Aleksovska K et al., 2023 [1]

Zhong Y et al., 2023 [14].

Efficacy and safety of eptinezumab for migraine: A systematic review and meta-analysis

Fragestellung

The purpose of this systematic review was to assess and contrast the therapeutic effect and safety of eptinezumab in the management of migraine in comparison with a placebo.

MethodikPopulation:

- Aged 18–75 years; <50 years of age with a period of migraine for at least 12 months, and 14 or more headache days per month.

Intervention:

- eptinezumab at dosages of 10 mg, 30 mg, 100 mg, 300 mg, and 1000 mg

Komparator:

- placebo

Endpunkte:

- migraine responder rate,
- monthly migraine days (MMDs),
- treatment-related adverse events (TEAEs) and serious adverse events (SAEs)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, Cochrane Library, and the US National Institutes of Health Clinical Trials Registry from the earliest date to February 16, 2023

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool for randomized studies

ErgebnisseAnzahl eingeschlossener Studien:

- n=4 RCTs (2739 patients)

Charakteristika der Population und Qualität der Studien:

Figure 1: The study search, selection, and inclusion process

Table 1: Characteristics of the included studies

Study NCT number	Dodick 2014 (NCT01772524) ^[24]	Dodick 2019 (NCT02275117) ^[21]	Ashina 2020 (NCT02559895) ^[22]	Silberstein 2020 (NCT02974153) ^[23]
Study design	26 centers in the United States	92 sites in the United States, Australia, New Zealand, and Georgia	84 sites in the United States and Georgia	128 sites in 13 countries
Phase	III	III	III	III
Total duration (weeks)	24	49	60	36
Treatment arms	Placebo Eptinezumab 1000 mg	Placebo Eptinezumab 10 mg Eptinezumab 30 mg Eptinezumab 100 mg Eptinezumab 300 mg	Placebo Eptinezumab 30 mg Eptinezumab 100 mg Eptinezumab 300 mg	Placebo Eptinezumab 100 mg Eptinezumab 300 mg
Inclusion criteria	Age: 18–55 years Had a history of migraine ≥12 months Diagnosed before the age of 50 years were eligible for inclusion Had an estimated frequency of 5–14 migraine days per 28-day period in each of the 3 months before screening	Age: 18–55 years A diagnosis of migraine established at the age of 35 years and a history of migraine for 1 year Had 15 headache days, of which 8 were assessed as migraine days during the 28-day screening period	Age: 18–75 years Had a history of migraine ≥12 months With 14 headache days per month, including 4 migraine days, in the 3 months before screening	Age: 18–65 years Had a history of chronic migraine ≥12 months Experienced ≥15 to ≤26 headache days, including ≥8 migraine days, during the 28-day screening period
Exclusion criteria	Populations aged 75 years and older	Populations aged 75 years and older	Populations aged 75 years and older	Populations aged 75 years and older.

Table 2: Baseline of included studies

Study	Treatment arms	Age (range)	Women, n (%)	Mean (SD)		
				BMI (kg/m ²)	Number of headache days	Number of migraine days
Dodick 2014 ^[24]	Eptinezumab at a dose of 1000 mg (n=81)	38.6 (10.8)	67 (83)	N/A	9.2 (2.6)	8.4 (2.1)
	Placebo (n=82)	39.0 (9.6)	66 (80)	N/A	9.6 (2.8)	8.8 (2.7)
Dodick 2019 ^[21]	Eptinezumab at the doses of 10 mg, 30 mg, 100 mg, and 300 mg (n=495)	36.5 (9.78)	426 (86)	27.42 (5.3)	21.2 (3.9)	16.5 (5.0)
	Placebo (n=121)	37.2 (9.2)	109 (90)	27.6 (5.9)	21.1 (4.1)	16.4 (5.1)
Ashina 2020 ^[22]	Eptinezumab at the doses of 30 mg, 100 mg, and 300 mg (n=666)	39.8 (11.3)	563 (84.5)	29.4 (7.7)	10.1 (3.14)	8.67 (2.92)
	Placebo (n=222)	39.9 (11.67)	186 (83.8)	29.6 (7.28)	9.9 (2.83)	8.4 (2.68)
Silberstein 2020 ^[23]	Eptinezumab at the doses of 30 mg, 100 mg, and 300 mg (n=706)	41.0 (11.06)	621 (88.0)	N/A	N/A	N/A
	Placebo (n=366)	39.6 (11.28)	325 (88.8)	N/A	N/A	N/A

SD=Standard deviation; N/A=Not applicable; BMI=Body mass index

Studienergebnisse:

- **MMDs**
 - The adjusted treatment difference was remarkable at any dose of the eptinezumab group in comparison to the placebo [MD = -1.56, 95% CI: -2.32, -0.79, P < 0.001 Figure 2a].
- **migraine responder rate**
 - any dose of eptinezumab had a highly significant efficacy, ≥75% migraine responder rate [RR = 1.80, 95% confidence interval (CI): 1.40, 2.33, P < 0.001 Figure 2b], ≥50% migraine responder rate [RR = 1.46, 95% CI: 1.33, 1.61, P < 0.001 Figure 2c], and 100% migraine responder rate [RR = 2.41, 95% CI: 1.08, 5.38, P = 0.03 Figure 2d].

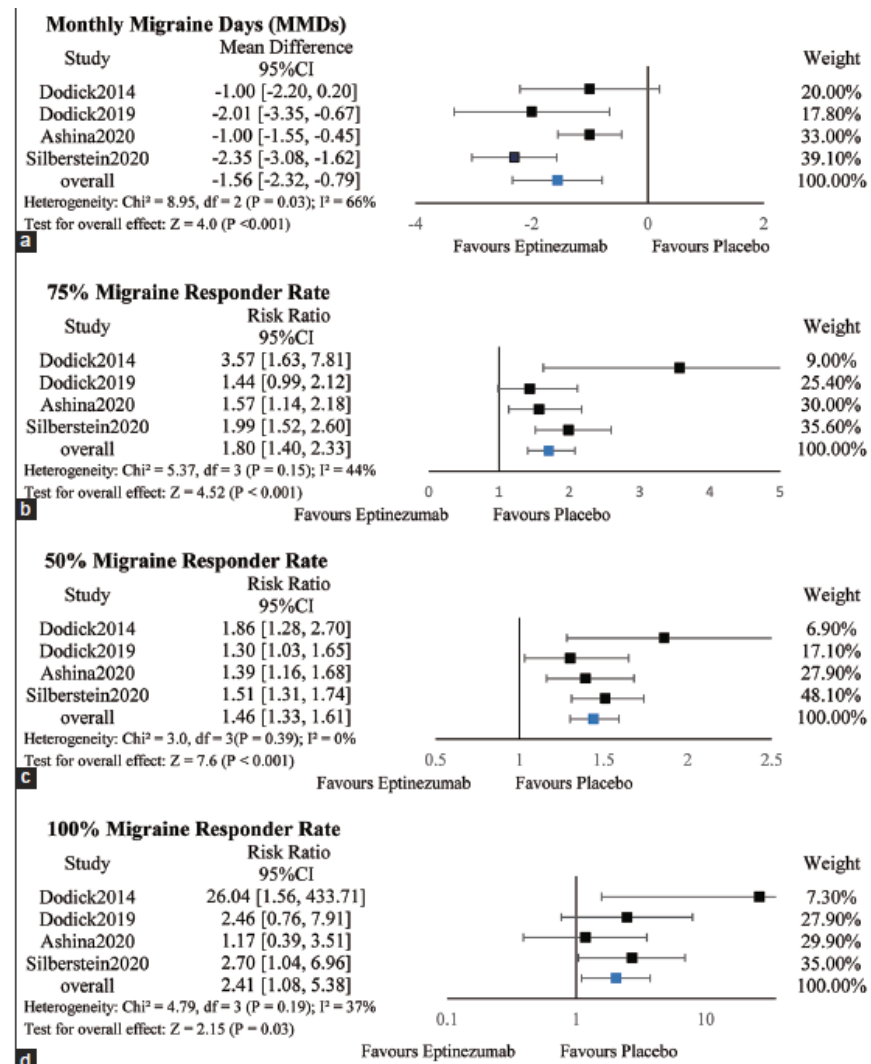


Figure 2: The pooled mean difference (MD) or risk ratio (RR) of efficacy outcomes of any-dose eptinezumab compared with placebo. Notes: The black squares indicate the estimated MD or RR for each randomized controlled trial (RCT), and the extending lines indicate the estimated 95% confidence interval (CI) of MD or RR for each RCT. Red squares indicate the estimated MD or RR (95% CI) for all patients. Weights are from a random-effects analysis. MD = Mean Difference; RR = Risk Ratio; CI = Confidence interval; RCT = Randomized controlled trial

• Safety

- Safety of eptinezumab can be demonstrated that no obvious elevation in TEAEs between any dose of eptinezumab and placebo ($RR = 1.01$, 95% CI 0.94–1.10; $P = 0.71$) [$\chi^2 = 0.28$, $I^2 = 0.0\%$ Figure 5a]. The frequent adverse effects included upper respiratory tract infection (URTI), nasopharyngitis, and nausea as shown in Table 3. In addition, there was no remarkable variation in SAEs at any dose of eptinezumab in comparison to placebo [$RR = 0.93$, 95% CI 0.46, 1.90; $P = 0.89$] ($\chi^2 = 2.16$, $I^2 = 7\%$ Figure 5b).

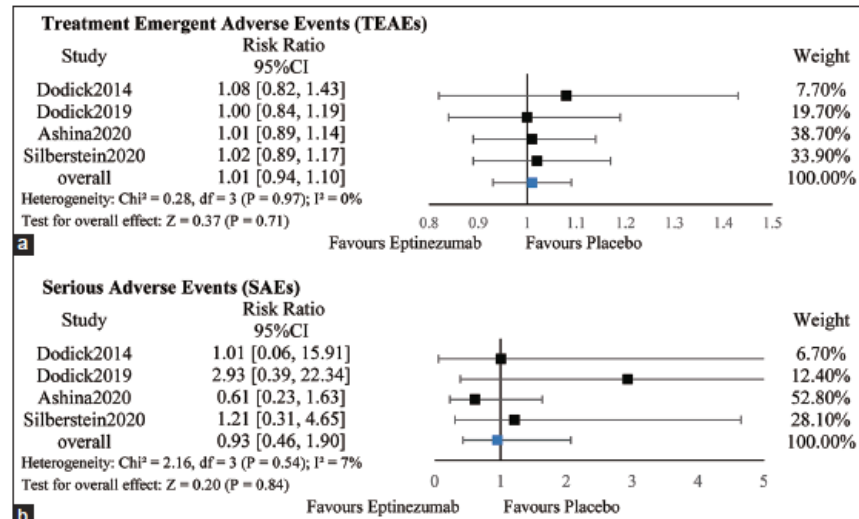


Figure 5: The pooled risk ratio (RR) of safety outcomes of any-dose eptinezumab compared with placebo. Notes: The black squares indicate the estimated RR for each randomized controlled trial (RCT), and the extending lines indicate the estimated 95% confidence interval (CI) of RR for each RCT. Red squares indicate the estimated RR (95% CI) for all patients. Weights are from a random-effects analysis. RR = Risk Ratio; CI = Confidence interval; RCT = Randomized controlled trial

Anmerkung/Fazit der Autoren

Eptinezumab demonstrates excellent efficacy and low adverse events in treating migraine, shortening MMDs, and reducing migraine responder rate risk, but with little adverse events. Further, eptinezumab at the dose of 300 mg had more significant efficacy outcomes. Finally, we hope that more large-scale clinical trials will be completed to prove the safety and efficacy of eptinezumab.

Qualität der Studien:

Figure 8: Risk of bias: a summary table for each risk of bias item for each study

Silberstein 2020	Dodick 2019	Dodick 2014	Ashina 2020	
+	+	+	+	Random sequence generation (selection bias)
+	+	+	+	Allocation concealment (selection bias)
+	+	?	+	Blinding of participants and personnel (performance bias)
+	+	+	+	Blinding of outcome assessment (detection bias)
?	+	?	?	Incomplete outcome data (attrition bias)
?	+	+	?	Selective reporting (reporting bias)
+	+	+	+	Other bias

Kommentare zum Review

Patients had 14 or more headache days per month.

Raffaelli B et al., 2023 [11].

European Headache Federation (EHF) critical reappraisal and meta-analysis of oral drugs in migraine prevention - part 3: topiramate

Fragestellung

The aim of this systematic review and meta-analysis is to critically re-appraise the existing evidence supporting the efficacy and tolerability of topiramate.

MethodikPopulation:

- 80% or more of patients are older than 18 years with diagnosis of episodic or chronic migraine

Intervention:

- Topiramate (as one of the interventions)

Komparator:

- placebo

Endpunkte:

- 50% responder rates,
- monthly migraine days (MMDs)
- adverse event (AEs) leading to treatment discontinuation

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, Cochrane CENTRAL and ClinicalTrials.gov between database inception and August 13, 2022

Qualitätsbewertung der Studien:

- We assessed the risk of bias using a modified Cochrane RoB 2.0 tool.

ErgebnisseAnzahl eingeschlossener Studien:

- n=8 RCTs (2610 patients)

Charakteristika der Population und Qualität der Studien:

Table 1 Key characteristics of the included trials

Study	Trial name	Interventions vs. placebo	Trial duration (double-blind phase)	Number of randomized patients	Migraine type	MMD at baseline	Mean age (years)	% Male
Silberstein 2004 [30]	MIGR-001	Topiramate 50/100/200 mg	26 weeks	487	EM	6.4	40.3	11.3
Brandes 2004 [6]	MIGR-002	Topiramate 50/100/200 mg	26 weeks	483	EM	6.5	38.8	13.2
Diener 2004 [31]	MIGR-003	Topiramate 100/200 mg Propranolol 160 mg	26 weeks	575	EM	6.0	40.9	20.2
Mei 2004 [32]	-	Topiramate 100 mg	16 weeks	50	EM	5.5	39.2	45.8
Silberstein 2006 [33]	-	Topiramate 200 mg	20 weeks	213	EM	4.9	40.5	14.2
Diener 2007 [34]	TOPMAT-MIG-201	Topiramate 50–200 mg	16 weeks	59	CM	15.9	46.2	25.4
Silberstein 2007 [35] + Silberstein 2009 [36]	Topiramate Chronic Migraine	Topiramate 100 mg	16 weeks	358	CM	15.2	38.2	14.7
Lipton 2011 [37]	INTREPID	Topiramate 100 mg	26 weeks	385	(HF)EM	11.7	40.3	10.9

CM Chronic migraine, EM Episodic migraine, HF High frequency, MMD Monthly migraine days. Topiramate doses represent total daily dose

Studienergebnisse:

- **MMDs**

Table 2 Topiramate compared to placebo for migraine prophylaxis

Patient or population: migraine Intervention: prophylaxis with topiramate Comparison: placebo					
Outcomes	Nº of participants (studies) Follow-up	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with placebo	Risk difference with topiramate
50% or more reduction in monthly migraine days	1,959 (6 RCTs)	High	RR 1.61 (1.29 to 2.01)	275 per 1,000	168 more per 1,000 (80 more to 278 more)
Monthly migraine days	2,361 (8 RCTs)	High	-	N/A	MD 0.99 migraine days fewer (1.41 fewer to 0.58 fewer)
Adverse events leading to discontinuation	1000 (8 RCTs)	High	RD 0.08 (0.02 to 0.14)	0 per 1,000	80 more per 1,000 (20 more to 140 more)

The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI)

CI Confidence interval, MD Mean difference, RCT Randomized controlled trial, RR Risk ratio, RD Risk difference

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different. Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of the effect

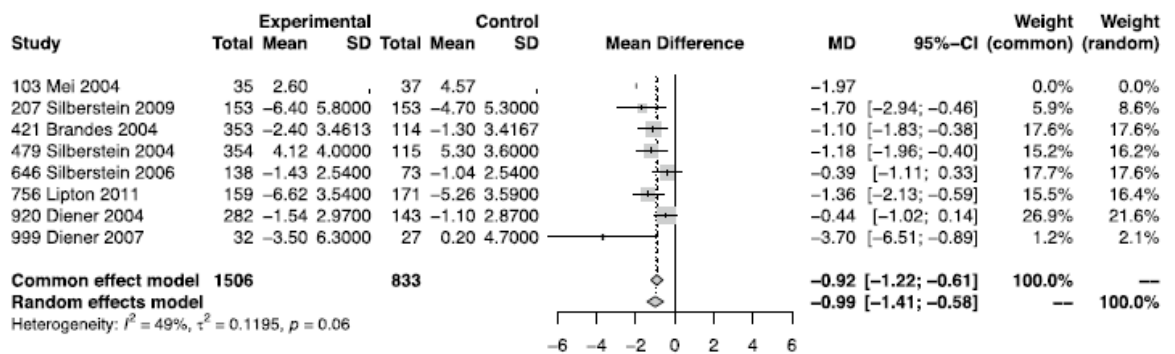


Fig. 3 Forest plot showing meta-analysis comparing topiramate with placebo for the reduction of monthly migraine days

- Overall, the meta-analysis revealed a high certainty evidence that treatment with topiramate reduces migraine frequency over time with a mean difference of 0.99 days compared to placebo (Fig. 3).

• 50% responder rate

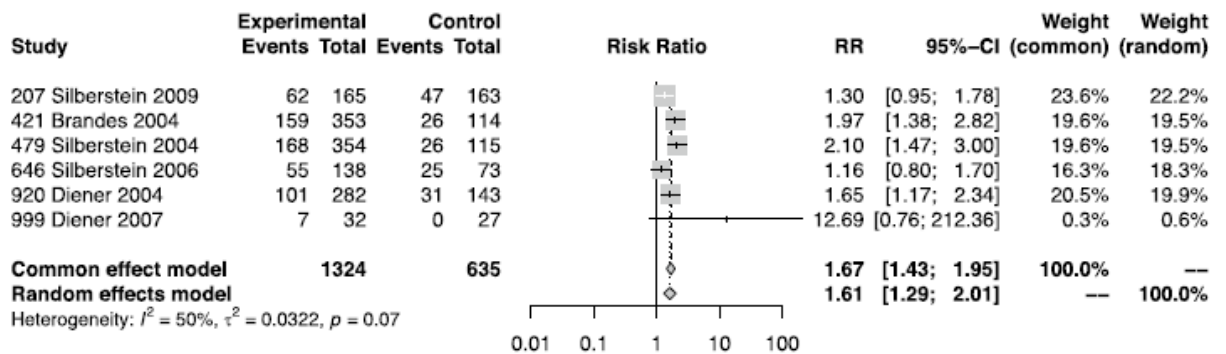


Fig. 5 Forest plot showing meta-analysis comparing topiramate with placebo for 50% responder rates

- We found high certainty of evidence that topiramate increased the 50% responder rates (Fig. 5).

- **Safety**

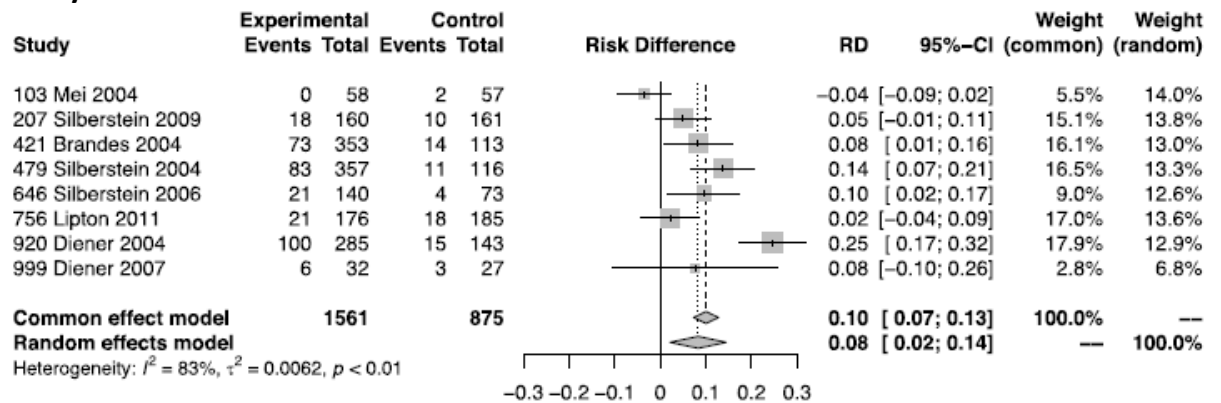


Fig. 6 Forest plot showing meta-analysis comparing topiramate with placebo for adverse events leading to discontinuation

- Topiramate led to higher discontinuation rates than placebo with a risk difference of 0.08 (95% CI 0.02–0.14) (Fig. 6).

Qualität der Studien:

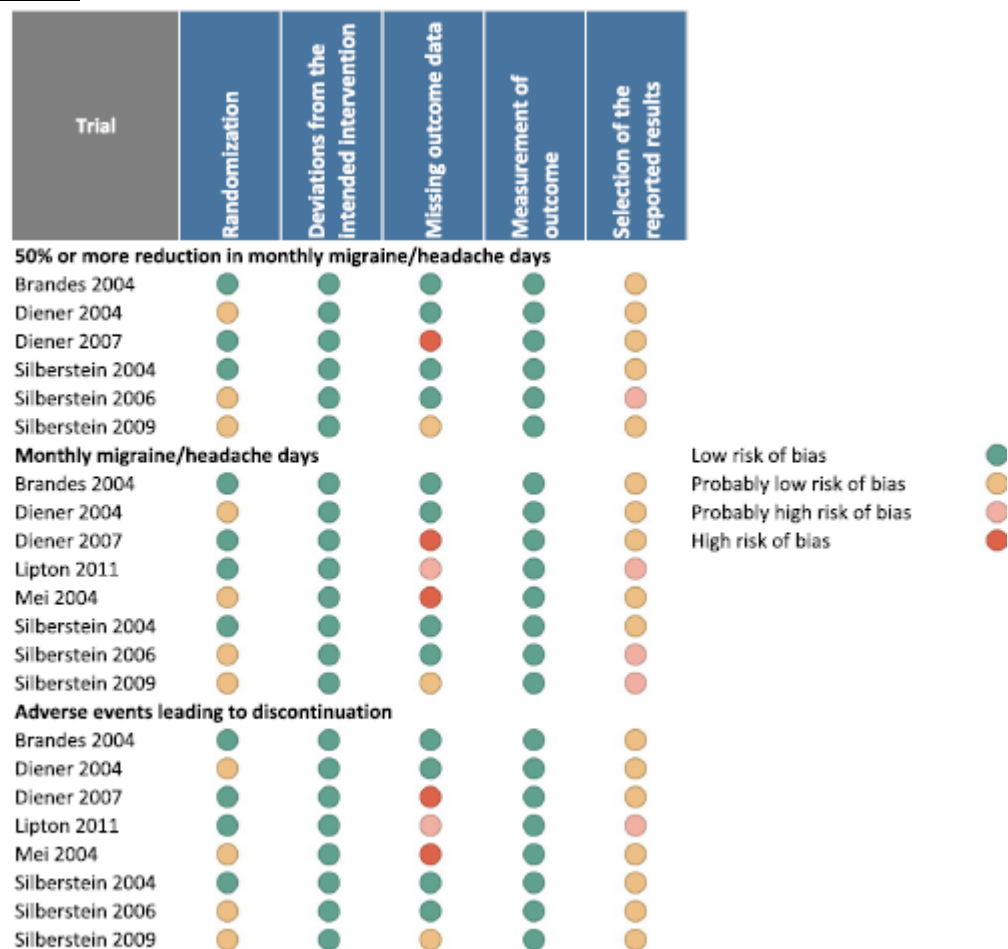


Fig. 4 Risk of bias ratings for the randomized controlled trials of topiramate vs. placebo included in this meta-analysis

Anmerkung/Fazit der Autoren

We found high-certainty evidence in randomized, double-blind, placebo-controlled trials supporting the efficacy of topiramate in the prophylactic treatment of migraine. The proportion of patients on topiramate who achieved a 50% responder rate and the reduction in the number of MMD was higher than in patients treated with placebo. On the

other hand, patients treated with topiramate had a higher risk of experiencing a treatment-emergent adverse event leading to treatment discontinuation.

LampI C et al., 2023 [6].

European Headache Federation (EHF) critical re-appraisal and meta-analysis of oral drugs in migraine prevention-part 1: amitriptyline

Fragestellung

The aim of this paper is to critically re-appraise the published trials assessing amitriptyline for migraine prophylaxis.

MethodikPopulation:

- migraine patients (adults)

Intervention:

- amitriptyline

Komparator:

- placebo

Endpunkte:

- proportion of patients who experience a 50% or more reduction in migraine days per month,
- migraine days per month
- adverse events leading to discontinuation

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, Cochrane CENTRAL, and ClinicalTrials.gov from inception to August 13, 2022

Qualitätsbewertung der Studien:

- assessed risk of bias by using a modified Cochrane RoB 2.0 tool and the certainty of evidence by using the GRADE approach.

ErgebnisseAnzahl eingeschlossener Studien:

- n=3 RCTs (622 patients)
 - 31. Couch JR, Hassanein RS (1979) Amitriptyline in migraine prophylaxis. Arch Neurol 36:695–699
 - 33. Couch JR (2011) Amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine and chronic daily headache. Headache 51(1):33–51
 - 34. Gonçalves AL, Martini Ferreira A, Ribeiro RT, Zukerman E, Cipolla-Neto J, Peres MF (2016) Randomised clinical trial comparing melatonin 3 mg, amitriptyline 25 mg and placebo for migraine prevention. J Neurol Neurosurg Psychiatry 87(10):1127–1132

Charakteristika der Population und Qualität der Studien:

- More than three quarters of patients were middle-aged women.
- Two trials recruited patients with a minimum of two migraine days per month [31, 33] and one trial recruited patients with a minimum of 4 migraine days per month and a maximum of 15 headache days per month [34].
- Two out of three trials and one out of two trials were at high risk of bias due to missing outcome data for 50% or more reduction in monthly migraine days and adverse events leading to discontinuation, respectively.
- One trial, reporting on monthly migraine days, was at low risk of bias

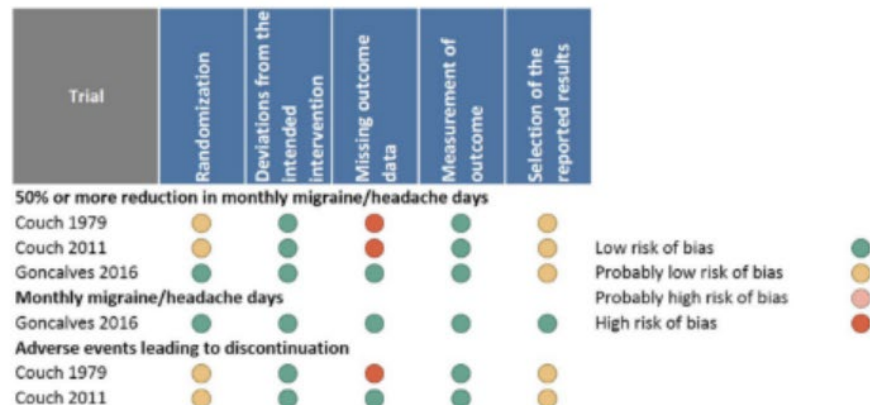


Fig. 3 Risk of bias ratings. Two out of three trials and one out of two trials were at high risk of bias due to missing outcome data for 50% or more reduction in monthly migraine days and adverse events leading to discontinuation, respectively. One trial, reporting on monthly migraine days, was at low risk of bias

Studienergebnisse:

- 50% responder rate: moderate certainty evidence that amitriptyline increases the proportion of patients who experience a 50% or more reduction in monthly migraine days, compared to placebo (relative risk: 1.60 (95% CI 1.17 to 2.19); absolute risk difference: 165 more per 1,000 (95% CI 47 more to 327 more).
- Monthly migraine days: Only one trial, including 118 patients, reported on the reduction in monthly migraine days [34]. The trial was rated at low risk of bias. We found high certainty evidence that amitriptyline reduces monthly migraine days.
- Adverse events leading to discontinuation: Two trials, including 507 patients, reported on adverse events leading to discontinuation [31, 33]. One of the two trials was rated at high risk of bias due to missing outcome data [30]. We found moderate certainty evidence that amitriptyline probably increases the proportion of patients who discontinue due to adverse events compared to placebo. The certainty of evidence was downgraded by one level due to risk of bias

Table 2 Amitriptyline compared to placebo for migraine prophylaxis

Patient or population: migraine Intervention: prophylaxis with amitriptyline Comparison: placebo					
Outcomes	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects ^a	
				Risk with placebo	Risk difference with Amitriptyline
50% or more reduction in monthly migraine days	389 (3 RCTs)	Moderate (downgraded due to risk of bias)	RR 1.60 (1.17 to 2.19)	275 per 1,000	165 more per 1,000 (47 more to 327 more)
Monthly migraine days	118 (1 RCT)	High	-	NA	MD 1.2 migraine days fewer (2.1 fewer to 0.3 fewer)
Adverse events leading to discontinuation	507 (2 RCTs)	Moderate (downgraded due to risk of bias)	RD 0.05 (0.01 to 0.10)	0 per 1,000	50 more per 1,000 (10 more to 100 more)

CI confidence interval, MD mean difference, RR risk ratio, RD Risk difference

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

^a The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI)

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our meta-analysis showed that amitriptyline may have a prophylactic role in migraine patients, however these results are far from robust. This warrants further large-scale research to evaluate the role of amitriptyline in migraine prevention.

Kommentare zum Review

Two of the three trials were industry-funded and performed in the USA [31, 33] and the third trial was funded by a public grant from Brazil [34].

Deligianni CI et al., 2023 [2].

European Headache Federation (EHF) critical re-appraisal and meta-analysis of oral drugs in migraine prevention-part 2: flunarizine

Fragestellung

In this systematic review and meta-analysis, we aimed to identify and rate the evidence for efficacy of flunarizine, a repurposed, first- or second-line treatment for migraine prophylaxis.

Methodik

Population:

- Adult patients with common migraine, classical migraine, migraine with aura, migraine without aura

Intervention:

- flunarizine

Komparator:

- placebo

Endpunkte:

- proportion of patients with a 50% or more reduction in migraine days per month
- change in migraine days per month
- adverse events leading to discontinuation.

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, Cochrane CENTRAL, and ClinicalTrials.gov from inception to August 13, 2022

Qualitätsbewertung der Studien:

- We assessed the risk of bias using a modified Cochrane RoB 2.0 tool.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- n=3 RCTs (188 participants)
 - 21. Louis PA (1981) Double-blind Placebo-controlled Prophylactic Study of Flunarizine (Sibelium) in Migraine. Headache 21:235–239
 - 24. Sørensen PS, Hansen K, Olesen J (1986) A placebo-controlled, doubleblind, cross-over trial of flunarizine in common migraine. Cephalalgia 6:7–14
 - 25. Freitag FG, Diamond S, Diamond M. A placebo controlled trial of flunarizine in migraine prophylaxis. Cephalalgia 11(suppl 11): 157–158.

Charakteristika der Population und Qualität der Studien

- Most of the patients were females.

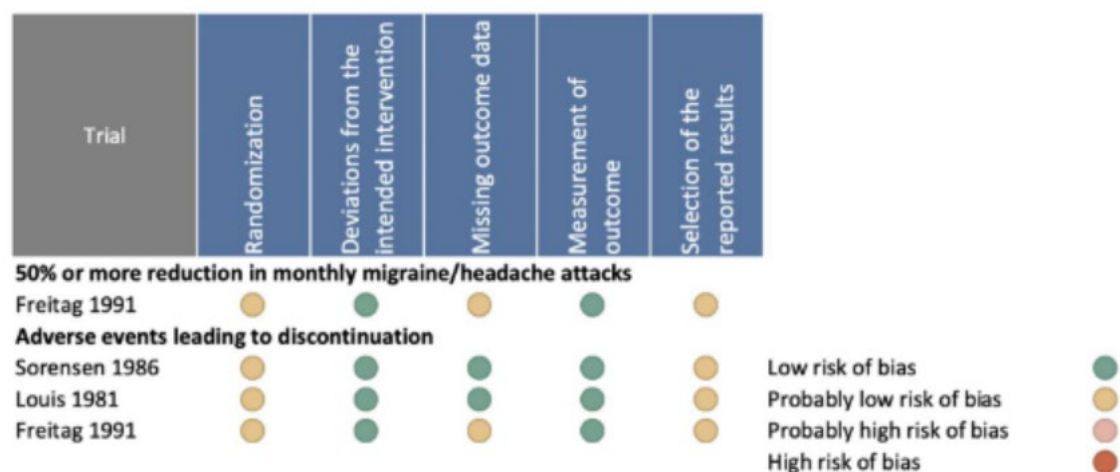


Fig. 3 Risk of bias assessment

Studienergebnisse:

- 50% responder rate: The outcome of 50% or more reduction in migraine days per month was not reported. One study reported on the 50% reduction in migraine attacks in favor of flunarizine with a low or probably low risk of bias [25]
- Monthly migraine days: No available data.
- Adverse events leading to discontinuation: We could only perform a quantitative analysis on AEs leading to discontinuation showing that significantly more participants treated with flunarizine discontinued treatment than those treated with placebo. In the

pooled analysis, ten participants treated with flunarizine reported AEs but six withdrew from the treatment [21, 24, 25]. In the placebo arm, five participants reported AEs and three withdrew. This outcome was rated as low or probably low risk of bias for all three RCTs and of high certainty according to the GRADE approach. Mild daytime sedation and weight gain were the most common AEs leading to discontinuation [21, 24, 25]. However, several AEs such as dry mouth and stomach complaints as well as daytime sedation were also reported by patients treated with placebo [21].

Table 2 Flunarizine compared to placebo for migraine prophylaxis

Patient or population: migraine Intervention: prophylaxis with flunarizine Comparison: placebo					
Outcomes	Nº of participants (studies) Follow-up	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects Risk with placebo	Risk difference with flunarizine
50% or more reduction in monthly migraine days	No data				
Monthly migraine days	No data				
Adverse events leading to discontinuation	188 (3 RCTs)	High	RD 0.02 (-0.03 to 0.06)	0 per 1,000	20 more per 1,000 (30 fewer to 60 more)

CI Confidence interval, RD Risk difference

GRADE Working Group grades of evidence: High certainty; we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI)

Anmerkung/Fazit der Autoren

Published flunarizine trials predate the recommended endpoints for evaluating migraine prophylaxis drugs, hence the lack of an adequate assessment for these endpoints. Further, modern-day, large-scale studies would be valuable in re-evaluating the efficacy of flunarizine for the treatment of migraines, offering additional insights into its potential benefits.

3.3 Leitlinien

Sacco S et al., 2022 [12].

European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention - 2022 update

Zielsetzung/Fragestellung

A previous European Headache Federation (EHF) guideline addressed the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene-related peptide (CGRP) pathway to prevent migraine. Since then, randomized controlled trials (RCTs) and real-world evidence have expanded the evidence and knowledge for those treatments. Therefore, the EHF panel decided to provide an updated guideline on the use of those treatments.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: keine Patientenbeteiligung.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz dargelegt.
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren unklar.

- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist im Hintergrund dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität unklar.

Recherche/Suchzeitraum:

- Up to February 2022

LoE / GoR

- Grade approach

Grading of the quality of evidence	
High ⊕⊕⊕⊕	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
Moderate ⊕⊕⊕○	We are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low ⊕⊕○○	Our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect
Very low ⊕○○○	We have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect
Strength of the recommendation	
Strong (↑↑)	the panel is confident that the desirable effects of adherence to a recommendation outweigh the undesirable effects
Weak (↑)	the panel concludes that the desirable effects of adherence to a recommendation probably outweigh the undesirable effects, but is not confident

Recommendations

Recommendation	Quality of evidence ^a	Strength of the recommendation
In individuals with episodic migraine we recommend eptinezumab, erenumab, fremanezumab and galcanezumab as preventive treatment	Eptinezumab 100 mg and 300 mg (q): moderate ⊕⊕⊕○ Erenumab 70 mg (m) and 140 mg (m): high ⊕⊕⊕⊕ Fremanezumab 225 (m) and 675 (q): high ⊕⊕⊕⊕ Galcanezumab 120 mg (m) + 240 mg (ld): high ⊕⊕⊕⊕	Strong ↑↑
In individuals with chronic migraine we recommend eptinezumab, erenumab, fremanezumab and galcanezumab as preventive treatment	Eptinezumab 100 mg and 300 mg (q): high ⊕⊕⊕⊕ Erenumab 70 mg (m): high ⊕⊕⊕⊕ Erenumab 140 mg (m): moderate ⊕⊕⊕○ Fremanezumab 225 mg (m): moderate ⊕⊕⊕○ Fremanezumab 675 mg (q): high ⊕⊕⊕⊕ Galcanezumab 120 mg (m) + 240 mg (ld): high ⊕⊕⊕⊕	Strong ↑↑
In individuals with episodic or chronic migraine we recommend erenumab over topiramate as preventive treatment because of better tolerability	Low ⊕⊕○○	Strong ↑↑

(m) indicates monthly, (q) indicates quarterly, ld indicates loading dose

^a For drugs with differences in the quality of evidence across the different outcomes we provided the overall rating according to the highest quality of evidence since the risk of bias was considered minor

Evidence-based recommendation – question 1

In individuals with episodic migraine, is preventive treatment with monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway as compared to placebo, effective and safe?

In individuals with episodic migraine, we recommend eptinezumab, erenumab, fremanezumab and galcanezumab as preventive treatment

Quality of evidence: moderate to high

Strength of the recommendation: strong

References: 7–10, 15, 16, 18, 21, 24–26, 28, 29

Evidence-based recommendation – question 2

In individuals with chronic migraine, is preventive treatment with monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway as compared to placebo, effective and safe?

In individuals with chronic migraine, we recommend eptinezumab, erenumab, fremanezumab and galcanezumab as preventive treatment

Quality of evidence: moderate to high

Strength of the recommendation: strong

References: 8, 11, 13, 17, 19, 20, 22, 23, 27, 29

Evidence-based recommendation – question 3

In individuals with migraine, is preventive treatment with monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway, as compared to another migraine preventive treatment, more effective and/or tolerable?

In individuals with episodic or chronic migraine we recommend erenumab over topiramate as preventive treatment

Quality of evidence: low

Strength of the recommendation: strong

References: 14

Expert Consensus Statements

Question	Statement
1. When should treatment with monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway be offered to individuals with migraine?	In individuals with migraine who require preventive treatment, we suggest monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway to be included as a first line treatment option.
2. How should other preventive treatments be managed when using monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway in individuals with migraine?	In individuals with episodic or chronic migraine there is insufficient evidence to make suggestions regarding the combination of monoclonal antibodies targeting the CGRP with other preventatives to improve migraine clinical outcomes
3. When should treatment efficacy in individuals with migraine on treatment with anti-CGRP monoclonal antibodies be firstly evaluated?	In individuals with episodic or chronic migraine who start a new treatment with one monoclonal antibody targeting the CGRP pathway we suggest evaluating efficacy after a minimum of 3 consecutive months on treatment
4. When should treatment with anti-CGRP monoclonal antibodies be paused in individuals with migraine?	In individuals with episodic or chronic migraine we suggest considering a pause in the treatment with monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway after 12-18 months of continuous treatment. If deemed necessary, treatment should be continued as long as needed. In individuals with migraine who pause treatment, we suggest restarting the treatment if migraine worsens after treatment withdrawal.
5. Should individuals with migraine and medication overuse offered treatment with monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway?	In individuals with migraine and medication overuse, we suggest offering monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway.
6. In individuals with migraine who are non-responders to one monoclonal antibody targeting the CGRP pathway, is switching to a different antibody an option?	In individuals with migraine with inadequate response to one monoclonal antibody targeting the CGRP pathway, there is insufficient evidence on the potential benefits of antibody switch but switching may be an option.
7. In which individuals with migraine is caution suggested when considering treatment with monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway?	We suggest avoiding monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway in pregnant or nursing women. We suggest caution and decision on a case-by-case basis in the presence of vascular disease or risk factors and Raynaud phenomenon. We suggest caution in erenumab use in individuals with migraine with history of severe constipation.

Referenzen aus Leitlinien

Question 1:

7. Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, Kudrow D, Lanteri-Minet M, Osipova V et al (2018) ARISE: a phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia* 38(6):1026–1037

8. Mulleners WM, Kim BK, Lainez MJA, Lanteri-Minet M, Pozo-Rosich P, Wang S et al (2020) 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* 19(10):814–825

9. Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, Ossipov MH, Kim BK, Yang JY (2018) Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: results of the EVOLVE-2 phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia* 38(8):1442–1454

10. Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, Carter JN, Ailani J, Conley RR (2018) Evaluation of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 75(9):1080–1088

11. Ferrari MD, Diener HC, Ning X, Galic M, Cohen JM, Yang R et al (2019) Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication

- classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet* 394(10203):1030–1040
12. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T et al (2018) Effect of Fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: a randomized clinical trial. *JAMA* 319(19):1999–2008
 13. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T et al (2017) Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N Engl J Med* 377(22):2113–2122
 14. Reuter U, Ehrlich M, Gendolla A, Heinze A, Klatt J, Wen S et al (2022) Erenumab versus topiramate for the prevention of migraine - a randomised, double-blind, active-controlled phase 4 trial. *Cephalalgia* 42(2):108–118
 15. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, Wen S, Hours-Zesiger P, Ferrari MD et al (2018) 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* 392(10161):2280–2287
 16. Sun H, Dodick DW, Silberstein S, Goadsby PJ, Reuter U, Ashina M et al (2016) Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 15(4):382–390
 17. Bigal ME, Edvinsson L, Rapoport AM, Lipton RB, Spierings EL, Diener HC et al (2015) Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of chronic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol* 14(11):1091–1100
 18. Bigal ME, Dodick DW, Rapoport AM, Silberstein SD, Ma Y, Yang R et al (2015) 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* 14(11):1081–1090
 19. Tepper S, Ashina M, Reuter U, Brandes JL, Dolezil D, Silberstein S et al (2017) Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol* 16(6):425–434
 20. Dodick DW, Lipton RB, Silberstein S, Goadsby PJ, Biondi D, Hirman J et al (2019) Eptinezumab for prevention of chronic migraine: a randomized phase 2b clinical trial. *Cephalalgia* 39(9):1075–1085
 21. Ashina M, Saper J, Cady R, Schaeffler BA, Biondi DM, Hirman J et al (2020) Eptinezumab in episodic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). *Cephalalgia* 40(3):241–254
 22. Lipton RB, Goadsby PJ, Smith J, Schaeffler BA, Biondi DM, Hirman J et al (2020) Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2. *Neurology* 94(13):e1365–e1377
 23. Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, Friedman DI, Selzler KJ, Aurora SK (2018) Galcanezumab in chronic migraine: the randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology* 91(24):e2211–e2221
 24. Goadsby PJ, Reuter U, Hallstrom Y, Broessner G, Bonner JH, Zhang F et al (2017) A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med* 377(22):2123–2132
 25. Sakai F, Takeshima T, Tatsuoka Y, Hirata K, Lenz R, Wang Y et al (2019) A randomized phase 2 study of erenumab for the prevention of episodic migraine in Japanese adults. *Headache* 59(10):1731–1742
 26. Wang SJ, Roxas AA Jr, Saravia B, Kim BK, Chowdhury D, Riachi N et al (2021) Randomised, controlled trial of erenumab for the prevention of episodic migraine in patients from Asia, the Middle East, and Latin America: the EMPOWER study. *Cephalalgia* 41(13):1285–1297
 27. Sakai F, Suzuki N, Kim BK, Igarashi H, Hirata K, Takeshima T et al (2021) Efficacy and safety of fremanezumab for chronic migraine prevention: multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial in Japanese and Korean patients. *Headache* 61(7):1092–1101
 28. Sakai F, Suzuki N, Kim BK, Tatsuoka Y, Imai N, Ning X et al (2021) Efficacy and safety of fremanezumab for episodic migraine prevention: multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial in Japanese and Korean patients. *Headache* 61(7):1102–1111
 29. Takeshima T, Sakai F, Hirata K, Imai N, Matsumori Y, Yoshida R et al (2021) Erenumab treatment for migraine prevention in Japanese patients: efficacy and safety results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 61(6):927–935

Medrea I et al., 2024 [7].

Updated Canadian Headache Society Migraine Prevention Guideline with Systematic Review and Meta-analysis

Zielsetzung/Fragestellung

The primary objective of this guideline was to assist the practitioner in choosing an appropriate prophylactic medication for an individual with episodic migraine, based on current evidence in the medical literature and expert consensus.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Es handelt sich um ein Update der Leitlinie aus dem Jahr 2012.

- Repräsentatives Gremium.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz dargelegt.
- Formale Konsensusprozesse sind beschrieben, das externes Begutachtungsverfahren ist hingegen nicht beschrieben.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist im Hintergrund dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität trifft nicht zu
(*Methodikeranmerkung: Es handelt sich bei der vorliegenden Leitlinie um ein Update, sodass davon ausgegangen werden kann, dass regelmäßige Prüfungen und Aktualisierungen vorgenommen werden*).

Recherche/Suchzeitraum:

- Ovid platform, Ovid MEDLINE® ALL, Embase and Cochrane CENTRAL were searched [from] 2008 to the present.
- We looked for additional unpublished studies using two registries: <http://clinicaltrials.gov> and the WHO International Clinical Trial Registry Platform, and through hand-searches of journals and of the American Headache Society (AHS) and International Headache Society (IHS) conference proceedings for the past 3 years (2020-2023). In addition, we performed a separate search in MEDLINE, Embase and the Cochrane Database of Systematic Reviews to identify additional RCTs from these reviews, as well as review reference lists of included studies and any other relevant systematic reviews.

LoE / GoR

- Grade approach

Table 1. Level of evidence in GRADE

Level of evidence	Definition
High	We are confident that the true effect lies close to the estimate given the evidence available
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low	Our confidence in the effect estimate is limited. The true effect may be substantially different
Very low	We have little confidence in the effect estimate

Table 2. GRADE recommendation and certainty of evidence explained

Recommendation GRADE	Benefits versus risks clinical implication	Clinical implication
Strong – high quality evidence	Benefits clearly outweigh risks and burdens for most patients	Can apply to most patients in most circumstances
Strong – moderate quality evidence	Benefits clearly outweigh risks and burdens for most patients	Can apply to most patients, but there is a chance the recommendations may change with more research
Strong – low quality evidence	Benefits clearly outweigh risks and burdens for most patients	Can apply to most patients, but there is a good chance the recommendations could change with more research
Weak – high quality evidence	Benefits are more closely balanced with risks and burdens for many patients	Whether a medication is used will depend upon patient circumstances
Weak – moderate quality evidence	Benefits are more closely balanced with risks and burdens for many patients	Whether a medication is used will depend upon patient circumstances, but there is less certainty about when it should be used
Weak – low quality evidence	Benefits are more closely balanced with risks and burdens for many patients	There is considerable uncertainty about when to use this medication

Recommendations

Part 1: Evidence-based recommendations

Table 4. New recommendations

Recommended for use in episodic migraine		
Drug	Recommendation strength	Quality of evidence
Atogepant	Strong	Moderate
Eptinezumab	Strong	Moderate
Erenumab	Strong	High
Fremanezumab	Strong	Moderate
Galcanezumab	Strong	Moderate
Candesartan	Strong	Moderate
Topiramate	Weak	Moderate
Rimegepant	Weak	Moderate
Memantine	Weak	Moderate
Levetiracetam	Weak	Low
Enalapril	Weak	Very low
Melatonin	Weak	Very low
Recommended for use in chronic migraine		
Drug	Recommendation strength	Quality of evidence
Atogepant	Strong	High
Erenumab	Strong	High
Eptinezumab	Strong	High
Fremanezumab	Strong	High
Galcanezumab	Strong	High
OnabotulinumtoxinA	Strong	High
Propranolol	Strong	Moderate
Topiramate	Weak	Very low
Not recommended for use in episodic migraine (DO NOT USE)		
Drug	Recommendation strength	Quality of evidence
Ginger	Strong	High
Gabapentin	Weak	Very low
Statin alone or add-on	Weak	Very low

Table 5. Previous recommendations still in effect

Previous recommendations for episodic migraine in effect from 2012		
Drug	Recommendation strength	Quality of evidence
Propranolol	Strong	High
Metoprolol	Strong	High
Amitriptyline	Strong	High
Nadolol	Strong	High
Butterbur	Strong	Moderate
Riboflavin	Strong	Moderate
Coenzyme Q10	Strong	Low
Magnesium citrate	Strong	Low
Divalproex	Weak	High
Flunarizine	Weak	High
Pizotifen	Weak	High
Venlafaxine	Weak	Low
Verapamil	Weak	Low
Lisinopril	Weak	Low
Not recommended for use in episodic migraine (DO NOT USE)		
Onabotulinum toxin type A	Strong	High
Feverfew	Strong	Moderate

Part 2: Treatment Strategies Based on Expert Consensus

Table 6. Recommendations for migraine prevention summary

Class	Medication	Episodic migraine		Chronic migraine		Dose
		Recommendation	Certainty	Recommendation	Certainty	
CGRP Blocking	Atogepant	↑↑ STRONG	⊕⊕⊕○ MODERATE	↑↑ STRONG	⊕⊕⊕⊕ HIGH	60 mg PO daily, can also consider for 30 mg daily if side effects
	Eptinezumab	↑↑ STRONG	⊕⊕⊕○ MODERATE	↑↑ STRONG	⊕⊕⊕⊕ HIGH	100 mg IV every 3 months to start, can increase to 300 mg
	Erenumab	↑↑ STRONG	⊕⊕⊕⊕ HIGH	↑↑ STRONG	⊕⊕⊕⊕ HIGH	70 mg SC monthly, can increase to 140 mg
	Fremanezumab	↑↑ STRONG	⊕⊕⊕○ MODERATE	↑↑ STRONG	⊕⊕⊕⊕ HIGH	225 mg SC monthly or 675 mg SC every 3 months
	Galcanezumab	↑↑ STRONG	⊕⊕⊕○ MODERATE	↑↑ STRONG	⊕⊕⊕⊕ HIGH	240 mg SC first month and 120 mg monthly thereafter
	Rimegepant	↑ WEAK	⊕⊕⊕○ MODERATE			75 mg PO every other day
Anti-Epileptics	Levetiracetam	↑ WEAK	⊕⊕○○ LOW			250 mg daily up to 1000 mg in two daily divided doses
	Topiramate	↑ WEAK DOWNGRADE	⊕⊕⊕○ MODERATE	↑ WEAK	⊕○○○ VERY LOW	25 mg nightly and increase up to 100 mg in one or two divided doses
	Valproic acid	↑ WEAK	⊕⊕⊕⊕ HIGH			250 mg daily up to 1000 mg in two daily divided doses
Anti-Depressants	Amitriptyline	↑↑ STRONG	⊕⊕⊕⊕ HIGH			10 mg nightly up to 50 mg nightly
	Venlafaxine	↑ WEAK	⊕⊕○○ LOW			37.5 mg daily, but increase up to 150 mg daily as this was effective dose only



Anti-Hypertensives	Candesartan	↑↑ STRONG UPGRADE	⊕⊕⊕⊖ MODERATE		8 mg daily and up to 16 mg daily
	Enalapril	↑ WEAK	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW		2.5 mg daily up to 5 mg twice daily
	Flunarizine	↑ WEAK	⊕⊕⊕⊕ HIGH		5 mg daily up to 10 mg daily
	Lisinopril	↑ WEAK	⊕⊕⊖⊖ LOW		10 mg daily up to 20 mg daily
	Nadolol	↑ WEAK	⊕⊕⊕⊕ HIGH		20 mg daily up to 240 mg/day
	Propranolol	↑↑ STRONG	⊕⊕⊕⊕ HIGH	↑↑ STRONG	⊕⊕⊕⊖ MODERATE 40 mg daily up to 80 mg twice daily
	Verapamil	↑ WEAK	⊕⊕⊖⊖ LOW		Start at 40 mg twice or three times daily
Toxins	OnabotulinumtoxinA	↓↓ STRONG	⊕⊕⊕⊕ HIGH	↑↑ STRONG	⊕⊕⊕⊕ HIGH Start at 155 U every 12 weeks, can increase to 195 units
NMDA Antagonists	Memantine	↑ WEAK	⊕⊕⊕⊖ MODERATE		5 mg daily up to 10 mg twice daily
Nutraceuticals	Coenzyme Q10	↑↑ STRONG	⊕⊕⊖⊖ LOW		start at 100 mg per day and up to 300 mg
	Magnesium citrate	↑↑ STRONG	⊕⊕⊖⊖ LOW		100 mg daily up to 400 mg total daily dose
	Melatonin	↑ WEAK	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW		3 mg nightly
	Riboflavin	↑↑ STRONG	⊕⊕⊖⊖ LOW		200 mg up to 400 mg daily dose
Serotonergic Antagonists	Pizotifen	↑ WEAK	⊕⊕⊕⊕ HIGH		0.5 mg daily up to 1.5 mg

Note: In dark font are the new updated guidelines, and in light font are previous guideline recommendations, which were not updated.
PO = oral; SC = subcutaneous; IV = intravenous.

Hintergrund

Indication for treatment with CGRP targeting agents (atogepant, eptinezumab, galcanezumab, erenumab, fremanezumab)

- A. Moderate-frequency episodic migraine (MFEM) (4–7 MMD)
 - i. Intolerance/contraindication or inadequate response to an 8-week trial of at least two non-CGRP targeting oral preventive therapies.
- B. HFEM (8–14 MMD)
 - i. At least moderate disability as shown by one of:
 - a) MIDAS score ≥ 11
 - b) HIT-6 score > 50
 - c) Clinical impression
 - ii. If condition (i) met, no requirement for a trial of non-CGRP oral preventive therapies
- C. Chronic migraine

No requirement for MIDAS, HIT-6 or trial of non-CGRP targeting oral preventive therapies.

Treatment options include:

- i. Atogepant, eptinezumab, galcanezumab, erenumab, fremanezumab
- ii. OnabotulinumtoxinA
- iii. Propranolol
- iv. Topiramate

The choice among the different treatment options for episodic and chronic migraine would depend on the healthcare practitioner's assessment of the clinical situation as well as patient preference. [...]

Clinical strategies for migraine prevention¹⁷

1. First-time strategy

- a) Beta-blocker strategy: Propranolol, nadolol, metoprolol
- b) Candesartan: With caution in patients of childbearing potential regarding safety issues in pregnancy
- c) CGRP-blocking strategy: Erenumab *, galcanezumab*, fremanezumab *, eptinezumab *, atogepant * in HFEM (with moderate disability using MIDAS, HIT-6 or clinical impression) and chronic migraine. For the anti-CGRP mAbs, caution should be exercised in patients of childbearing age.
- d) Toxin strategy: OnabotulinumtoxinA should be considered first line in chronic migraine (≥ 8 migraine days per month and ≥ 15 headache days).
- e) Tricyclic strategy: Amitriptyline

2. Low side effect strategy

- a) Candesartan
- b) Herbal/vitamin/mineral: Magnesium citrate, riboflavin, coenzyme Q10, melatonin
- c) CGRP-blocking strategy: Erenumab*, galcanezumab*, fremanezumab*, eptinezumab*, atogepant*
- d) Toxin strategy: OnabotulinumtoxinA in chronic migraine.

3. Increased body mass index strategy

Topiramate
Atogepant *

4. Hypertension strategy Propranolol, candesartan, nadolol, metoprolol

5. Depression/anxiety strategy

Amitriptyline, venlafaxine

6. Medications that can be considered in certain patients – weak recommendation

These treatments are also recommended for use as monotherapy, in addition to the strategies outlined above. Levetiracetam* memantine* and rimegepant*, ** Topiramate, valproic acid, pizotifen, flunarizine and verapamil

*New treatments added since 2012 CHS Guideline

**Not approved for use in Canada

7. Refractory patient strategy¹⁷

Refractory migraine is defined as a condition in which symptoms cause significant interference with the ability to function or quality of life despite the use of acute and preventive treatment.^{17,113–115} Treatment-resistant migraine is defined as a patient with a failure of properly dosed trials of medications from at least two classes of prophylactic medications.^{113–115} In refractory patients, there is ample evidence that anti-CGRP mAbs^{41,47,53,60} and atogepant³⁷ can be effective even after other treatments fail. In all episodic migraine patients having failed other preventive therapies, anti-CGRP mAbs and atogepant should be offered.^{41,47,53,60} Layering of treatment can also be considered in refractory patients. There is a rationale behind the layering of drugs; it is likely that different prophylactic drugs work by different mechanisms, and therefore, the effects of two drugs may be synergistic in reducing migraine frequency. Here are some strategies to consider and rationale:

- i. There are observational studies showing increased benefit from using onabotulinumtoxinA and anti-CGRP mAbs or gepants in combination.^{116–118} This is reasoned to be due to the combined blockade of Delta and C fibers CGRP signaling, likely adding synergistic benefit not seen with either therapy alone.¹¹⁹ Based on expert consensus, we recommend considering layering of anti- CGRP therapies with onabotulinumtoxinA in refractory patients.
- ii. There are observational studies on layering of older therapies with anti-CGRP therapies (erenumab), and although these studies are not randomized, there have been encouraging results with improvement in migraine days and acute medication use.^{21,22} This strategy is

recommended in other recent guidelines.²³ Based on expert consensus, we recommend considering layering of older medications with anti-CGRP therapies in refractory patients, especially in cases where onabotulinumtoxinA can't be used.

- iii. There are observational studies showing improvement looking at combinations of older therapies beta-blockers or flunarizine with topiramate^{15,16} and also valproate and beta-blockers.¹⁷ There was a negative randomized study looking at combining amitriptyline and topiramate; however, patient impression in this study was in favor of the combination.¹⁸ Combination therapy using older therapies for refractory patients has been commonly recommended by other expert groups as well.^{19,20} In cases where newer anti-CGRP or toxin strategies can't be used, we recommend considering layering of older therapies, being cognizant of possible side effects and interactions.
- iv. There is also evidence for the use of other strategies such as behavioral interventions and neuro-modulation, but we have not reviewed these strategies for the current guideline.²⁴ For further guidance, a review should be consulted,²⁴ and when possible, these patients should be considered for referral to a headache specialist for management. These strategies are proposals. If a patient fits better in one strategy versus another, then the best medication should be used.

[...]

9. Drugs not recommended

- a) OnabotulinumtoxinA is not recommended for prophylaxis of episodic migraine, but there is an ongoing study, and as such, this recommendation may need to be reconsidered when more is known about the result of this study.⁶⁵
- b) Gabapentin is not recommended for prophylaxis of episodic migraine.
- c) Statins alone or add-on are not recommended for prophylaxis of episodic migraine.
- d) Ginger is not recommended for prophylaxis of episodic migraine.

Referenzen aus Leitlinien

15. Vos T, Abajobir AA, Abate KH, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. 2017;390:1211–59.
16. Goldberg LD. The cost of migraine and its treatment. *Am J Manag Care*. 2005;11:S62–67.
17. Pringsheim T, Davenport W, Mackie G, et al. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. *Can J Neurol Sci*. 2012;39:S1–59.
18. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33:629–808.
19. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38:1–211.
20. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia Int J Headache*. 2004;24:9–160.
21. Burch R. Preventive migraine treatment. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2021;27:613–32.
22. McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C. PRESS peer review of electronic search strategies: 2015 guideline statement. *J Clin Epidemiol*. 2016;75:40–6.
23. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009;151:264–9.
24. Higgins JP, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, vol. 4. John Wiley & Sons; 2011.
37. Tassorelli C, Nagy K, Pozo-Rosich P, et al. Safety and efficacy of atogepant for the preventive treatment of episodic migraine in adults for whom conventional oral preventive treatments have failed (ELEVATE): a randomised, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol*. 2024;23:382–392.
41. Ashina M, Lanteri-Minet M, Pozo-Rosich P, 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;21:597–607.
47. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, et al. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet*. 2018;392:2280–7.
53. Ferrari MD, Diener HC, Ning X, et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet*. 2019;394: 1030–40.

60. Mulleners WM, Kim BK, Lainez MJA, et al. Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol.* 2020;19:814–25.
65. AbbVie. Phase 3 multicenter, randomized, double-blind, placebocontrolled study of BOTOX (Botulinum Toxin Type A) for the prevention of migraine in subjects with episodic migraine [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2024 Jan [cited 2023 Dec 31]. Report No.: NCT05028569. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05028569>
113. Schulman EA, Lake III AE, Goadsby PJ, et al. Defining refractory migraine and refractory chronic migraine: proposed criteria from the Refractory Headache Special Interest Section of the American Headache Society. *Headache J Head Face Pain.* 2008;48:778–82.
114. Silberstein SD, Dodick DW, Pearlman S. Defining the pharmacologically intractable headache for clinical trials and clinical practice. *Headache J Head Face Pain.* 2010;50:1499–506.
115. Martelletti P, Katsarava Z, Lampl C, et al. Refractory chronic migraine: a Consensus Statement on clinical definition from the European Headache Federation. *J Headache Pain.* 2014;15:47.
116. Cohen F, Armand C, Lipton RB, Vollbracht S. Efficacy and tolerability of calcitonin gene-related peptide-targeted monoclonal antibody medications as add-on therapy to onabotulinumtoxinA in patients with chronic migraine. *Pain Med.* 2021;22:1857–63.
117. Blumenfeld AM, Frishberg BM, Schim JD, 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;10:809–26.
118. Mechtler L, Saikali N, McVige J, Hughes O, Traut A, Adams AM. Realworld evidence for the safety and efficacy of CGRPmonoclonal antibody therapy added to onabotulinumtoxinA treatment for migraine prevention in adult patients with chronic migraine. *Front Neurol.* 2022;12:788159.
119. 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 J Head Face Pain.* 2020;60:1056–65.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2018; Revised September 2022 [13].

Healthcare Improvement Scotland (HIS)

Pharmacological management of migraine - A national clinical guideline

Zielsetzung

This guideline provides recommendations based on current evidence for best practice in the acute and prophylactic management of adults with migraine using pharmacological therapies or devices. The focus is on adults with acute migraine and preventative treatment in patients with episodic or chronic migraine and medication-overuse headache. Studies of children with migraine were not included, however the recommendations could be considered for treating adolescents with migraine.

The guideline excludes complementary, physical and psychological therapies, and specialist surgical interventions.

MethodikGrundlage der Leitlinie

- Update: This guideline updates and replaces section 6 of SIGN 107: Diagnosis and management of headache in adults.
- Repräsentatives Gremium.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz dargelegt.
- Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

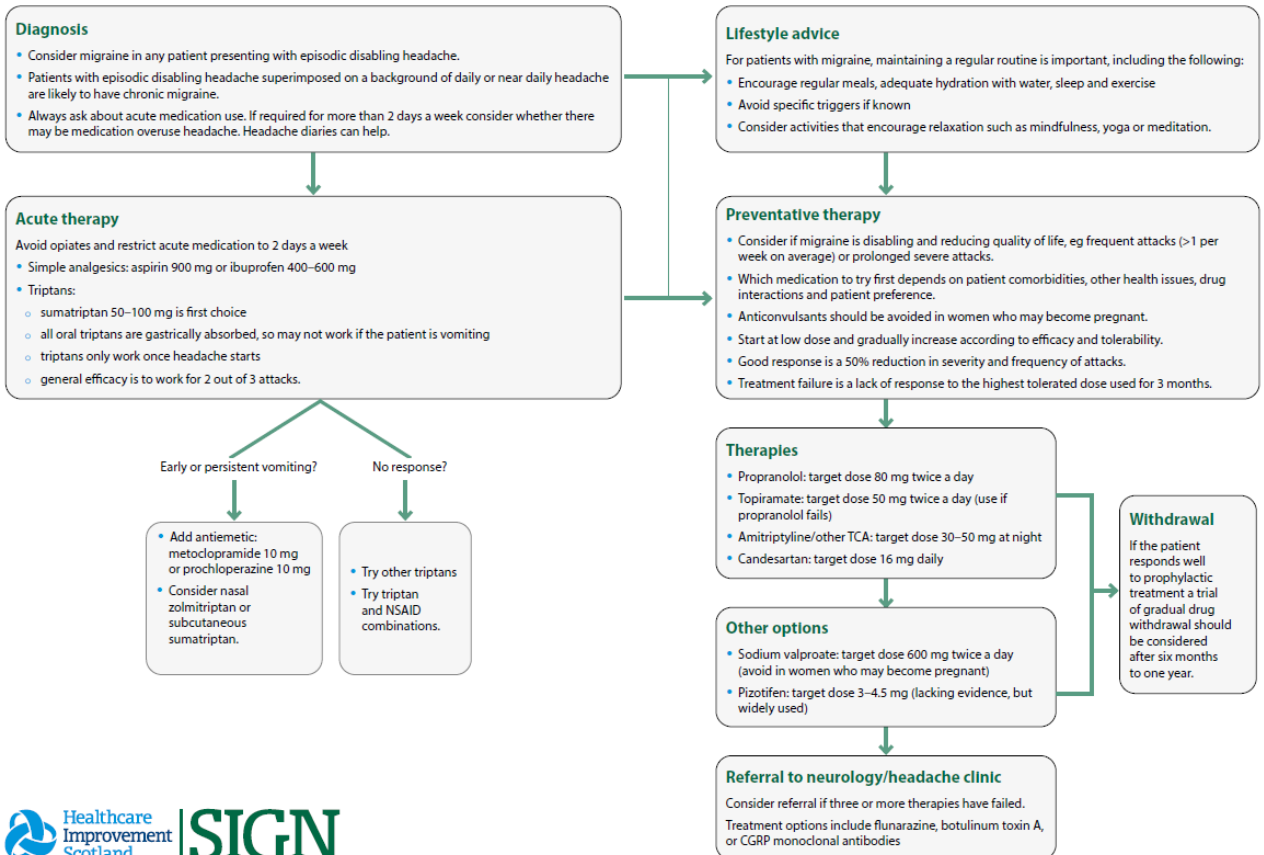
- Systematic literature review: Databases searched include Medline, Embase, Cinahl, PsycINFO and the Cochrane Library. The year range covered was 2011–2016. Internet searches were carried out on various websites including the US National Guidelines Clearinghouse.
- Literature search for patient issues: Databases searched include Medline, Embase, Cinahl and PsycINFO, and the results were summarised by the SIGN Patient Involvement Officer and presented to the guideline development group.
- For the update a search was conducted using Medline, Embase and the Cochrane Library, year range 2016–2022.

LoE / GoR

KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND RECOMMENDATIONS	
LEVELS OF EVIDENCE	
1 ⁺⁺	High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1 ⁺	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1 ⁻	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies	
2 ⁺⁺	High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2 ⁺	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2 ⁻	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
4	Expert opinion
RECOMMENDATIONS	
Some recommendations can be made with more certainty than others. The wording used in the recommendations in this guideline denotes the certainty with which the recommendation is made (the 'strength' of the recommendation).	
The 'strength' of a recommendation takes into account the quality (level) of the evidence. Although higher-quality evidence is more likely to be associated with strong recommendations than lower-quality evidence, a particular level of quality does not automatically lead to a particular strength of recommendation.	
Other factors that are taken into account when forming recommendations include: relevance to the NHS in Scotland; applicability of published evidence to the target population; consistency of the body of evidence, and the balance of benefits and harms of the options.	
R	For 'strong' recommendations on interventions that 'should' be used, the guideline development group is confident that, for the vast majority of people, the intervention (or interventions) will do more good than harm. For 'strong' recommendations on interventions that 'should not' be used, the guideline development group is confident that, for the vast majority of people, the intervention (or interventions) will do more harm than good.
R	For 'conditional' recommendations on interventions that should be 'considered', the guideline development group is confident that the intervention will do more good than harm for most patients. The choice of intervention is therefore more likely to vary depending on a person's values and preferences, and so the healthcare professional should spend more time discussing the options with the patient.
GOOD-PRACTICE POINTS	
✓	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group.

Recommendations: Pharmacological prevention of migraine

SIGN 155: Pharmacological management of patients with migraine. Treatment pathway



4.2 BETA BLOCKERS

Empfehlung: Propranolol (80–160 mg daily) is recommended as a first-line prophylactic treatment for patients with episodic or chronic migraine.

A well-conducted systematic review identified a large number of trials on the use of beta blockers for prophylaxis of migraine, mostly from the 1980s. The individual trials were rated as low quality and of short duration (<3 months). [46] Propranolol (80–160 mg) reduced the frequency of episodic migraine by $\geq 50\%$ compared to placebo (NNT=4, 95% CI 3 to 7). [46] Metoprolol (200 mg daily, slow release) reduced migraine severity, but no consistent benefits in reduction of migraine frequency or use of acute analgesics was shown. [46] Atenolol 50–200 mg daily was reported to reduce frequency of episodic migraine and use of acute therapies. [46] Direct comparative trials of the effectiveness of propranolol with other medications used for migraine prevention in patients with episodic and chronic migraine were of low quality due to risk of bias and failure to analyse data according to intention-to-treat principles. Within these constraints the likelihood of a 50% reduction in headache frequency did not differ between propranolol and topiramate. Propranolol was better than nifedipine but there was no clear evidence to suggest it was better than other beta blockers such as metoprolol and timolol. Similarly there was no difference when compared to amitriptyline or nortriptyline. The use of combined tricyclic antidepressant and propranolol was no better than propranolol monotherapy. [46] Propranolol use led to treatment side effects more commonly than placebo and specific adverse events leading to discontinuation included nausea (43 per 1,000 treated) and diarrhoea (89 per 1,000 treated). [46] However, it is a well-established therapy and is widely used in NHS Scotland. Beta blockers should be used with caution if the patient has a history of asthma. [17] Patients using rizatriptan and propranolol should be given a maximum dose of 5 mg rizatriptan as propranolol increases the plasma concentration of rizatriptan. Rizatriptan should not be taken within two hours of taking propranolol. [17] (LoE: 1++)

4.3 TOPIRAMATE

Empfehlung: Topiramate (50–100 mg daily) is recommended as a prophylactic treatment for patients with episodic or chronic migraine.

Empfehlung: Before commencing treatment women should be informed of:

- the risks associated with taking topiramate during pregnancy
- the risk that potentially harmful exposure to topiramate may occur before a woman is aware she is pregnant
- the need to use highly-effective contraception
- the need to seek further advice on migraine prophylaxis if pregnant or planning a pregnancy.

Three systematic reviews reported on the efficacy of topiramate compared to placebo in patients with episodic and chronic migraine. [46–48] Pooled analysis from nine RCTs (1,700 patients; treatment duration 4–52 weeks) comparing topiramate to placebo reported use of topiramate resulted in twice as many patients reporting a $\geq 50\%$ reduction in headache frequency (RR 2.02, 95% CI 1.57 to 2.60; NNT=4, 95% CI 3 to 6), one less headache per 28 days and an improvement in quality of life outcomes. [48] In patients with chronic migraine, low-quality evidence suggests that topiramate reduces monthly migraine days, frequency of associated symptoms and is more effective in reducing monthly migraine attacks by 25% when compared to placebo. [46] Topiramate also improved quality of life and migraine-related disability scores. [46] Topiramate at doses of 50–200 mg daily is effective in reducing monthly migraine frequency and monthly migraine days by 50% or more (absolute reduction of five migraine days/month for topiramate at a dose of 100 mg/day). [46] Meta-analysis of three trials that used multiple doses of topiramate demonstrated that 200 mg daily is no more effective than 100 mg daily. [48] Improvement in quality of life measures, general health status, self-reported vitality and use of acute drugs was also reported. [46] In seven trials of topiramate versus active comparators (amitriptyline, flunarizine, propranolol, sodium valproate and relaxation) topiramate was found to be no better than any comparator except for a small, but significant, benefit over sodium valproate. However, these trials were underpowered and further evidence is needed to confirm these findings. [48] (LoE: 1++)

Topiramate 100 mg daily was associated with a higher rate of adverse events than placebo, although these were mild to moderate. [47, 48] Adverse effects include nausea, paraesthesia, anorexia and weight loss. [47–49] Cognitive adverse effects are common, vary in severity, tend to be dose-related and often define drug tolerability. [50] As depression is also a common side effect, topiramate should be used with caution in patients with depression. [17] Exposure to topiramate during the first trimester of pregnancy has an increased risk of abnormal oral cleft development in infants (OR 6.2, 95% CI 3.13 to 12.51). [51] Children exposed to topiramate in utero are at high risk of serious developmental disorders (HR 3.53, 95% CI 1.42 to 8.74 for risk of developing intellectual disability, and HR 2.73, 95% CI 1.34 to 5.57 for autism spectrum disorder). [147] It should not be used by women who are breast feeding as it can be present in breast milk. [17] Patients who are using topiramate and who may become pregnant should therefore use highly effective contraception. Advice on contraception is available from the Royal College of the Obstetricians and Gynaecologists Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare, <https://www.fsrh.org/standards-and-guidance/fsrh-guidelines-and-statements/>. [17] (LoE: 1++, 1+, 2++)

4.4 TRICYCLIC ANTIDEPRESSANTS

Empfehlung: Amitriptyline (25–150 mg at night) should be considered as a prophylactic treatment for patients with episodic or chronic migraine.

Empfehlung: In patients who cannot tolerate amitriptyline a less sedating tricyclic antidepressant should be considered.

TA systematic review reported patients with episodic migraine (on average 4.7 migraines per month) treated with tricyclic antidepressants (TCAs) experienced a reduction of 1.4 headaches per month. [52] Study duration varied from four to 24 weeks and the studies were rated as having a high risk of bias. [52] The average dose of TCA used was 50% of the maximum dose (eg the dose range for amitriptyline was 10 mg to 150 mg with a pooled mean dose of 80 mg). In most studies doses were titrated. There was some evidence that higher doses resulted in greater benefit but the difference between higher and lower doses was not significant. Patients with episodic migraine taking TCAs had an 80% chance of a 50% improvement in

headaches (RR 1.80, 95% CI 1.24 to 2.62) compared to placebo. There was a small ongoing reduction in headache frequency with continued treatment with TCAs. [52] (LoE: 1++, 1+)

A further meta-analysis found that amitriptyline (100 mg) was more effective than placebo in achieving a $\geq 50\%$ reduction in headache frequency but more so in those with higher headache frequencies. This was based on low-quality evidence. [46] In comparative trials, low-dose (eg an average amitriptyline dose of 50 mg) TCAs were more likely to produce at least a 50% improvement in episodic migraine headache frequency than SSRIs. Studies comparing beta blockers and TCAs, amitriptyline and topiramate, and amitriptyline and flunarizine found no difference in the likelihood of gaining a 50% reduction in headache attacks. However there are relatively few trials and most were underpowered to assess clinical equivalence. [46] (LoE: 1++)

Across 37 studies of various TCAs, only dry mouth and drowsiness were reported as more frequent in the TCA group than the placebo group. Some TCAs are less sedating than others. [17] Withdrawal from treatment due to an adverse event was similar between patients taking placebo or TCA. [52] (LoE: 1+)

4.5 CANDESARTAN

Empfehlung: Candesartan (16 mg daily) can be considered as a prophylactic treatment for patients with episodic or chronic migraine.

A systematic review identified two small RCTs of moderate quality that demonstrated the efficacy of candesartan (16 mg). [53] One of the studies reported a relative reduction of 26% in headache days. [54] In the other study, candesartan had similar efficacy to propranolol 160 mg for the secondary outcome of $\geq 50\%$ reduction in migraine days (proportion of responders: 43% for candesartan, 40% for propranolol and 23% for placebo). [55] Candesartan is usually well tolerated and early trial data suggested no increase in the rate of adverse events compared to the placebo rate. [54] (LoE: 1+)

The evidence base for candesartan is small and further trials are unlikely to be conducted. However, candesartan is a widely used and inexpensive drug with a good side-effect profile, and no potential cognitive effects.

4.6 SODIUM VALPROATE

Empfehlung: Sodium valproate (400–1,500 mg daily) can be considered as a prophylactic treatment for patients with episodic or chronic migraine.

Empfehlung: Prescribers should be aware that sodium valproate is associated with an increased risk of foetal malformations and poorer cognitive outcomes in children exposed to valproate in utero. For women who may become pregnant sodium valproate should only be considered as a prophylactic treatment when:

- other treatment options have been exhausted
- patients are using adequate contraception.

For patients with episodic migraine, sodium valproate is more effective than placebo providing a $\geq 50\%$ reduction in headache frequency over eight to twelve weeks (RR 2.83, 95% CI 1.27 to 6.31; NNT=3, 95% CI 2 to 9) in pooled data from two small trials (n=63), using doses ranging from 400–1500 mg daily. [56] There was no difference in efficacy when compared to flunarizine, and sodium valproate 500 mg was not as effective as high-dose topiramate (400 mg) in pooled analysis of two small trials. [56] There was variable reporting on adverse effects in the trials included in the Cochrane review. Those reported were mild but common and included fatigue, dizziness, tremor and weight gain. [56] Children exposed to sodium valproate in utero are at high risk of serious developmental disorders and congenital malformations, so it should not be used by pregnant women. [57] Sources of further advice for prescribing sodium valproate for women who may become pregnant are available in section 7.2 and the MHRA patient information card and checklist can be found in Annex 4. Sodium valproate is unlicensed for the treatment of patients with migraine (see section 1.3.2). (LoE: 1++)

4.7 CALCIUM CHANNEL BLOCKERS

Empfehlung: Flunarizine (10 mg daily) should be considered as a prophylactic treatment for patients with episodic or chronic migraine.

Low-quality studies, mostly from the 1980s and of variable design and size, reported some, but not consistent, benefit from verapamil, nimodipine, nifedipine or nicardipine over placebo in patients with episodic or chronic migraine. [46, 53] (LoE: 1++, 1+)

Meta-analysis of seven trials of flunarizine at a dose of 10 mg daily reported a moderate benefit in patients with episodic migraine compared to placebo. The standardised mean difference (SMD) for reduction in headache frequency was -0.60 (95% CI -1.2 to 0.005) at eight weeks and -0.84 (95% CI -1.3 to 0.34) at 12 weeks. No significant benefit was found at four weeks. [53] The trials included in the meta-analysis were small. (LoE: 1+)

Comparative trial data was limited, but there is some evidence that flunarizine has similar efficacy to propranolol, topiramate and sodium valproate. [53, 58] (LoE: 1++)

Flunarizine is often well tolerated. [58] Depression is a possible side effect, so it should be used with caution in patients with depression. [58, 59] [...] Clinicians should be familiar with the side-effect profile. [59]

4.9 GABAPENTIN AND PREGABALIN

Empfehlung: Gabapentin should not be considered as a prophylactic treatment for patients with episodic or chronic migraine.

There is limited evidence from two small trials of gabapentin that high doses (1,800–2,400 mg) are significantly superior to placebo for patients with episodic migraine, but the pooled data from six trials of gabapentin (1,000 patients) suggest no consistent benefit over placebo in the prophylaxis of adults with episodic migraine at any dose. [61] (LoE: 1++)

Adverse effects were common, particularly with high doses of gabapentin, including fatigue, dizziness, flulike symptoms, somnolence and cognitive disturbance. [61] (LoE: 1++)

There is a lack of evidence on the use of pregabalin in patients with episodic migraine. [61] (LoE: 1++)

If migraine is part of a chronic pain syndrome, further advice on the use of pregabalin is available in SIGN 136: Management of chronic pain. [62]

Use of gabapentin or pregabalin is associated with increased risk of addiction. [63] (LoE: 4)

4.10 ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITORS

A systematic review identified one trial of 60 patients with episodic migraine (with or without hypertension), where 12 weeks of treatment with lisinopril was better than placebo in reducing migraine days/severity and body pain, but did not reduce use of acute therapies. [46] Another small RCT (n=24) found captopril reduced headache and improved depression over 32 weeks [46] (LoE: 1++)

4.11 SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS AND SEROTONIN NOREPINEPHRINE REUPTAKE INHIBITORS

A Cochrane review identified 11 RCTs of the use of SSRIs and one RCT of venlafaxine, a serotonin norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI) for the management of patients with migraine. [64] Most of the studies were considered poor in quality, due to incomplete reporting of adverse events, lack of adequate follow up, lack of power and inconsistent use of outcome events. Overall, there was a lack of evidence to support the use of SSRIs or venlafaxine for migraine prophylaxis. One trial suggested that venlafaxine had similar efficacy to amitriptyline but was better tolerated. [64] (LoE: 1++)

4.12 OTHER ANTIEPILEPTICS

A Cochrane review found no consistent evidence of efficacy in patients with episodic migraine for acetazolamide, lamotrigine, clonazepam, oxcarbazepine, vigabatrin or zonisamide when compared to placebo. [65] Levetiracetam 1,000 mg daily was superior to placebo in reducing headache frequency and in the proportion of headache responders, but was not superior to topiramate 100 mg daily in reducing headache frequency. Further trials are needed to determine its efficacy. Carbamazepine was superior to placebo in the proportion of responders, which was deemed clinically significant, but high rates of adverse events were noted. [65] (LoE: 1++)

4.13 BOTULINUM TOXIN A

Empfehlung: Botulinum toxin A is not recommended for the prophylactic treatment of patients with episodic migraine.

Empfehlung: Botulinum toxin A is recommended for the prophylactic treatment of patients with chronic migraine where medication overuse has been addressed and patients have been appropriately treated with three or more oral migraine prophylactic treatments.

GOOD-PRACTICE POINT: Botulinum toxin A should only be administered by appropriately trained individuals under the supervision of a headache clinic or the local neurology service.

Systematic reviews on the efficacy of botulinum toxin A are based mainly on two large multicentre RCTs, the Phase III REsearch Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy (PREEMPT) 1 and PREEMPT 2. Both trials were conducted in patients with chronic migraine over 24 weeks. Patients received two sets of injections at 12 week intervals, followed by an open label phase. [46, 66, 67] In PREEMPT 1 the primary endpoint of reduction in headache episodes from baseline compared to placebo was negative. However, there was significant reduction in secondary endpoints of headache days with botulinum toxin A versus placebo (-7.8 v -6.4; p=0.006) and migraine days (-7.6 v -6.1; p=0.002). [68] In PREEMPT 2 the primary endpoint was changed (prior to completion of the trial and before analysis) to reduction in headache days. It was stated that this was a better measure than headache episodes in patients with chronic migraine due to the prolonged, continuous nature of their headaches. There was a significant reduction in both headache days for botulinum toxin A versus placebo (-9.0 v -6.7; p<0.001) and migraine days (-8.7 v -6.3; p<0.001) compared with baseline. There was also a significant reduction in headache episodes in PREEMPT 2 for botulinum toxin A versus placebo (-5.3 v -4.6; p=0.003). [69] Post hoc analysis of pooled data from both trials of those patients who had previously used three or more migraine preventatives reported a bigger difference, compared to placebo, in headache days and migraine days for botulinum toxin A (-7.4 v -4.7; p<0.001) and migraine days (-7.1 v -4.3; p<0.001) compared with baseline. [70] (LoE: 1++, 1+)

In both PREEMPT trials about two thirds of the patients overused abortive treatments. In such patients MOH should be addressed first (see section 5). However, in patients where treatment of MOH has been unsuccessful, botulinum toxin A should still be considered. A meta-analysis of trials of patients with episodic migraine or tension-type headache found no difference in efficacy compared to placebo. [66] (LoE: 1+)

Five individual RCTs provided low-strength evidence about the comparative effectiveness of botulinum toxin A versus other drugs for chronic migraine prevention in 350 adults ages 18–65 with 12–24 migraine days per month. No significant differences in likelihood of migraine prevention or improvement in migraine disability assessment were found for botulinum toxin A compared to topiramate. Absolute scores of the Headache Impact Test were significantly better with topiramate than botulinum toxin A, however, the need for acute drugs did not differ between the two. A single RCT examined the comparative effectiveness of botulinum toxin A versus divalproex sodium and found no differences between the two drugs for migraine prevention, migraine-related disability, or quality of life. [46] (LoE: 1++)

Adverse events were slightly more common in patients injected with botulinum toxin A compared to placebo (RR 1.25, 95% CI, 1.14 to 1.36), although they were not more likely to withdraw from the study as a result. Adverse events included ptosis, muscle weakness, neck pain and stiffness, paraesthesia and skin tightness. [46, 66] (LoE: 1++, 1+)

Botulinum toxin A (Botox®) has been accepted with restricted use in NHS Scotland for adults with chronic migraine (headaches on at least 15 days per month of which at least eight days are with migraine) whose condition has failed to respond to ≥3 prior oral prophylactic treatments, where medication overuse has been appropriately managed. [70] This was based on clinical effectiveness and a cost-utility analysis (Markov model) which compared botulinum toxin A to best supportive care, over a three-year time horizon. [...] Botulinum toxin A is required to be administered by appropriately trained personnel in hospital specialist centres, which may have implications for service delivery.

4.14 CALCITONIN GENE-RELATED PEPTIDE MONOCLONAL ANTIBODIES

Empfehlung: Erenumab, fremanezumab and galcanezumab are recommended for the prophylactic treatment of patients with chronic migraine where medication overuse has been addressed and patients have not benefitted from appropriate trials of three or more oral migraine prophylactic treatments.

Empfehlung: Fremanezumab and galcanezumab can be considered for the prophylactic treatment of patients with episodic migraine where medication overuse has been

addressed and patients have not benefitted from appropriate trials of three or more oral migraine prophylactic treatments.

Three calcitonin-gene-related peptide (CGRP) monoclonal antibodies are available for use in NHSScotland. Erenumab targets the CGRP receptor. Fremanezumab and galcanezumab target the CGRP ligand. All are provided by monthly subcutaneous injections. Fremanezumab can also be given quarterly. A further CGRP monoclonal antibody, eptinezimab, also targets the CGRP ligand. It is only available as a quarterly intravenous infusion and is not currently available for use in NHSScotland.

Meta-analyses have demonstrated the effectiveness of CGRP monoclonal antibodies, with significant reductions in monthly migraine days (MMDs) compared to placebo in patients with episodic and chronic migraine. [114-118] The meta-analyses included RCTs of each therapy as described below. Studies of the three CGRP monoclonal antibodies available in NHSScotland varied in the number of preventives participants were allowed to have tried prior to inclusion in the trial (LoE1++)

Two RCTs assessed the efficacy of erenumab in patients with episodic migraine: STRIVE and ARISE. [119,120] A further RCT, LIBERTY, assessed its efficacy in patients with harder-to-treat episodic migraine (defined as prior failure of 2–4 migraine preventive agents). [121] The majority of participants in these RCTs had a higher frequency of episodic migraine (8–14 days per month). There was a significant reduction in MMDs compared to placebo at 12 weeks in both STRIVE (-3.2 with 70 mg vs -3.7 with 140 mg vs -1.8 with placebo $p < 0.001$) and ARISE (-2.9 with 70 mg vs -1.8 with placebo $p < 0.001$). [119,120] There was a $\geq 50\%$ reduction in MMDs in 43.3% of participants with 70 mg and in 50% with 140 mg in STRIVE, and in 39.7% in ARISE. [119,120] In the harder-to-treat population (LIBERTY) the reduction in MMDs with 140 mg at 12 weeks was lower (-1.8), but there was a much smaller placebo rate (-0.2), $p = 0.004$. A $\geq 50\%$ reduction in MMDs was reported in 30% of participants with 140 mg compared to 14% with placebo. [121] (LoE1++)

In patients with chronic migraine, a high-quality phase 2 RCT of erenumab reported a significant reduction in MMDs compared to placebo at 12 weeks (-6.6 with 70 mg vs -6.6 with 140 mg vs -4.2 with placebo, $p < 0.001$) from a baseline of 18 MMDs. [122] There was a $\geq 50\%$ reduction in MMDs in 40% of participants with 70 mg and in 41% with 140 mg. Forty-one percent of patients enrolled in the study overused abortive treatments, reflecting clinical experience where medication overuse headache remains common in patients presenting with chronic migraine (see section 5). (LoE1++)

A follow-up study of a phase 2 RCT in patients with episodic migraine showed that reductions in MMDs were sustained. [130,131] Those in the placebo group were transferred onto 70 mg erenumab monthly and achieved a similar reduction in MMDs by week 16 compared to the group originally randomised to 70 mg. The 70 mg dose was continued to week 64 and then increased to 140 mg. The mean change in MMDs from a baseline of 8.7 MMDs was -5.3 at 5 years and a $\geq 50\%$ reduction was achieved in 71% of participants. [130] (LoE2++)

The HALO episodic migraine trial compared monthly doses of fremanezumab (225 mg) to quarterly doses (675 mg) or placebo. The baseline number of migraine days was 8.9 ± 2.6 for the cohort receiving a monthly dose and 9.3 ± 2.7 for the quarterly cohort, indicating that the majority of participants had a higher frequency of episodic migraine. There was a significant reduction in MMDs (-3.7 in the group who received monthly fremanezumab (225 mg) vs -3.4 with quarterly fremanezumab (675 mg), vs -2.2 with placebo ($p < 0.001$)). [123] In the open-label extension study, which included episodic migraine, chronic migraine and new enrollees, this increased to -5.1 MMDs with the monthly dose and -5.2 with the quarterly dose at 12 months in the episodic migraine cohort. [132] There was a $\geq 50\%$ reduction in MMDs in 41% of participants with the monthly dose and in 44.4% with the quarterly dose, which increased to 68% and 66% respectively at 12 months. [123,132] (LoE1++, LoE 2++)

In the chronic migraine cohort of the HALO trial there was a significant reduction in MMDs compared to placebo at 12 weeks (-5.0 in the group who received monthly fremanezumab (675 mg loading and 225 mg monthly thereafter) vs -4.9 with quarterly fremanezumab (675 mg) vs -3.2 with placebo $p < 0.001$). [124] This increased to -8.0 for the monthly dose and -7.2 with the quarterly dose in the open-label extension study. [132] There was a $\geq 50\%$ reduction in MMDs in 47.7% with the monthly dose and 38% with the quarterly dose, which increased to 57% and 53% respectively at 12 months. [124,132] The dose of 675 mg then a monthly dose of 225 mg used in the trial differs from the licensed monthly dose of 225 mg monthly or 675 mg quarterly. (LoE1++, LoE 2++)

In a study, FOCUS, of patients who had had treatment failure with up to four previous therapies, in which 60% of the patients had chronic migraine and 40% had episodic, the reduction in MMDs at 12 weeks was -4.1 with monthly fremanezumab (225 mg), and -3.7 with quarterly fremanezumab (675 mg). The 50% responder rate was 34% for both regimens. [125] (LoE1++)

In the EVOLVE 1 and EVOLVE 2 RCTs of galcanezumab in patients with episodic migraine, there was a significant reduction in monthly migraine headache days (MHD) compared to placebo at 12 weeks (EVOLVE 1: -4.7 with 120 mg vs -4.6 with 240 mg vs -2.8 with placebo $p < 0.001$, and EVOLVE 2: -4.3 with 120 mg vs -4.2

with 240 mg vs -2.3 with placebo $p < 0.001$). [126,127] There was a $\geq 50\%$ reduction in monthly MHDs in 62.3% of participants with 120 mg and in 60.9% with 240 mg in EVOLVE 1, and in 59.3% with 120 mg and in 56.5% with 240 mg in EVOLVE 2. The baseline number of migraine days in EVOLVE 1 was 9.2 ± 3.1 with 120 mg and 9.1 ± 2.9 with 240 mg, and in EVOLVE 2 it was 9.07 ± 2.9 with 120 mg and 9.06 ± 2.9 with 240 mg, indicating that the trial cohort had higher frequency episodic migraine. (LoE1++)

An RCT, REGAIN, of galcanezumab in patients with chronic migraine (64% of whom overused abortive treatments) reported a significant reduction in monthly MHDs compared to placebo at 12 weeks (-4.8 with 120 mg vs -4.6 with 240 mg vs -2.7 with placebo, $p < 0.001$, from a baseline of 19.4 monthly MHDs). [128] There was a $\geq 50\%$ reduction in monthly MHDs in 27.6% of participants with 120 mg and in 27.5% with 240 mg. Ninety-nine percent of patients entered the open-label extension with 81% completing 12 months of treatment. Patients remained blinded as per their original allocation. At month three all patients were given a 240 mg loading dose and then maintained on 120 mg monthly (with the option of a 120 mg top up at the discretion of the treating clinician). At 12 months the reduction in monthly MHDs improved to -9.0 in the previous 120 mg group, -8.0 in the previous 240 mg group and -8.5 in the previous placebo group. [133] In the CONQUER RCT in patients with harder-to-treat migraine, participants received galcanezumab 120 mg or placebo. [129] This included a loading dose of either 2 x 120 mg galcanezumab or 2 x placebo injections. (LoE1++)

At 12 weeks the reduction in monthly MHDs was -2.9 with 120 mg vs -0.3 with placebo in patients with episodic migraine ($p < 0.0001$), 48.1% had a $\geq 50\%$ reduction in monthly MHDs. For patients with chronic migraine the reduction was -6.0 with 120 mg galcanezumab vs -2.2 with placebo ($p < 0.0001$), and 32% had a $\geq 50\%$ reduction in monthly MHDs. [129] All except two patients who completed the double-blind phase entered the open-label phase and 96% of these completed the study. [134] All patients previously in the placebo group had a 240 mg loading dose at month three (2 x 120mg in the placebo group and 1 x 120 mg and 1 x placebo in the 120 mg group). At 6 months the reduction in monthly MHDs was -3.8 for the previous 120 mg group versus -4.5 for the previous placebo group in patients with episodic migraine and -8.2 for the previous 120 mg group vs -6.5 for the previous placebo group in patients with chronic migraine. [134] (LoE1++, LoE 2++)

When compared to topiramate in an RCT, erenumab was more effective in reducing MMDs (-5.86 erenumab vs -4.02 topiramate). There was a $\geq 50\%$ reduction in MMDs in 55.4% of participants in the erenumab group compared with 31.2% in the topiramate group. Erenumab was significantly better tolerated than topiramate (used at standard doses); 10.6% of the erenumab cohort discontinued treatment compared to 38.9% on topiramate. [135] Results from a network meta-analysis comparing CGRP monoclonal antibodies to topiramate or botulinum toxin A are limited. [136] More head-to-head trials are needed before a recommendation can be made. The primary endpoint for CGRP trials is MMDs, whereas trials of botulinum toxin A used MHD therefore they are not directly comparable. (LoE1+)

Subgroup analyses of patients with migraine and concomitant medication overuse in trials of erenumab, fremanezumab and galcanezumab demonstrated similar efficacy to those without medication overuse. [137-139] These subgroup analyses also demonstrated that the CGRP monoclonal antibodies reduced the use of acute medications. In the parent studies, medication overuse was defined as simple analgesia (eg paracetamol or NSAIDs) taken on 15 days per month, triptans on 10 days per month, and combination analgesics (including those with simple analgesia and opioids) taken on 10 days per month. Although inclusion criteria varied between studies, all of the parent studies had some restriction on the intake of opioid and/or barbiturate containing medications. (LoE2++)

There are very limited data, in two small case series, describing outcomes of switching to a second CGRP monoclonal antibody if the first is ineffective. [140,141] Further evidence is needed before a recommendation can be made. (LoE3)

All three CGRP monoclonal antibodies are well tolerated. Limited side effects were seen in the RCTs, and these were similar between the treatment and placebo groups. [114-118] Injection site reactions were the most common adverse event reported. [114-118] No increased rate of adverse event was reported in the extension studies. [130,132,133] (LoE1++)

4.15 OCCIPITAL NERVE BLOCK

Four small RCTs measured short-term benefit (one week up to 28 days) of greater occipital nerve (GON) blocks. Each trial used different regimens. Three of the trials reported a reduction in headache frequency compared to placebo. [71-73] The other trial reported no difference, however this could have been due to the placebo group receiving a small dose of lidocaine. [74] Although they are used in headache clinics in Scotland further evidence is required before recommendations for use can be made. (LoE: 1+, 1-)

Referenzen aus Leitlinien:

- 17 Joint Formulary Committee. Guidance on prescribing. In: British National Formulary (online) London: BMJ Group and Pharmaceutical Press. [cited 22 Nov 2017]. Available from url: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/PHP97234-guidance-on-prescribing.htm>
- 46 Shamliyan TA, Kane RL, Taylor FR. Migraine in adults: preventive pharmacologic treatments. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2013. [cited 22 Nov 2017]. Available from url: https://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/pdf/migraine-prevention_research-2013.pdf
- 47 Guo Y, Han X, Yu T, Yao G. Meta-analysis of efficacy of topiramate in migraine prophylaxis. *Neural Regen Res* 2012;7(23):1806-11.
- 48 Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 6.
- 49 Donegan S, Dixon P, Hemming K, Tudur-Smith C, Marson A. A systematic review of placebo-controlled trials of topiramate: How useful is a multiple-indications review for evaluating the adverse events of an antiepileptic drug? *Epilepsia* 2015;56(12):1910-20.
- 50 Shank RP, Maryanoff BE. Molecular pharmacodynamics, clinical therapeutics, and pharmacokinetics of topiramate. *CNS Neurosci Ther* 2008;14(2):120-42.
- 51 Alsaad AMS, Chaudhry SA, Koren G. First trimester exposure to topiramate and the risk of oral clefts in the offspring: A systematic review and meta-analysis. *Reprod Toxicol* 2015;53:45-50.
- 52 Jackson JL, Shimeall W, Sessums L, Dezee KJ, Becher D, Diemer M, et al. Tricyclic antidepressants and headaches: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c5222.
- 53 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.
- 54 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.
- 55 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, placebocontrolled, double cross-over study. *Cephalalgia* 2014;34(7):523-32.
- 56 Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Valproate (valproic acid or sodium valproate or a combination of the two) for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 6.
- 57 Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Update on MHRA review into safe use of valproate (cited 6 March 23). Available from: www.gov.uk/government/news/update-on-mhra-review-into-safe-use-of-valproate
- 58 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Migraine prophylaxis: flunarizine. NICE; 2014. [cited 23 Nov 2017]. Available from url: <https://www.nice.org.uk/advice/esuom33/chapter/Keypoints-from-the-evidence>
- 59 Irish Pharmaceutical Healthcare Association (IPHA). Summary of Product Characteristics. Sibelium 5mg tablets (flunarizine). [cited 23 Nov 2017]. Available from url: <http://www.medicines.ie/medicine/14498/SPC/Sibelium+5+mg+tablets/>
- 60 Cleland PG, Barnes D, Elrington GM, Loizou LA, Rawes GD. Studies to assess if pizotifen prophylaxis improves migraine beyond the benefit offered by acute sumatriptan therapy alone. *Eur Neurol* 1997;38(1):31-8.
- 61 Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Gabapentin or pregabalin for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 6.
- 62 Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN). Management of chronic pain. Edinburgh: SIGN; 2013. (SIGN publication no. 136). [cited 23 Nov 2017]. Available from url: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/136/index.html>
- 63 Health and Social Care Board. Advice for prescribers on the risk of the misuse of pregabalin and gabapentin. [cited 23 Nov 2017]. Available from url: <http://niformulary.hscni.net/Formulary/Adult/PDF/PregabalinAndGabapentinRiskOfMisuseAdviceHSCBWebVersion.pdf>
- 64 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 tension-type headache in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 5.
- 65 Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Antiepileptics other than gabapentin, pregabalin, topiramate, and valproate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 6.

- 66 Jackson JL, Kuriyama A, Hayashino Y. Botulinum toxin A for prophylactic treatment of migraine and tension headaches in adults: a meta-analysis. *JAMA* 2012;307(16):1736-45.
- 67 Kim M, Danielsson A, Ekelund AC, Kempainen E, Sjogren P, Svanberg T, et al. Botulinum toxin type A for prophylactic treatment of chronic migraine. Gothenburg: The Regional Health Technology Assessment Centre (HTA-centrum), Region Vastra Gotaland; 2014. (HTA Report 2014:70). [cited 23 Nov 2017]. Available from url: <https://www2.sahlgrenska.se/upload/SU/HTA-centrum/HTArapporter/report%20Botulinum%20toxin%20type%20A%20for%20Prophylactic%20Treatment%20till%20publicering%202014-05-23.pdf>
- 68 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.
- 69 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.
- 70 Scottish Medicines Consortium. Advice note for Botulinum Toxin A for the prophylaxis of of headaches in adults with chronic migraine (headaches on at least 15 days per month of which at least 8 days are with migraine). [cited 23 Nov 2017]. Available from url: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/botulinum_toxin_A_BOTOX_2nd_Resub_FINAL_Jan_2017_for_website.pdf
- 71 Ashkenazi A, Matro R, Shaw JW, Abbas MA, Silberstein SD. Greater occipital nerve block using local anaesthetics alone or with triamcinolone for transformed migraine: a randomised comparative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79(4):415-7.
- 72 Cuadrado ML, Aledo-Serrano A, Navarro P, Lopez-Ruiz P, Fernandezde- las-Penas C, Gonzalez-Suarez I, et al. Short-term effects of greater occipital nerve blockades in chronic migraine: A doubleblind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Cephalalgia* 2017;37(9):864-72.
- 73 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 placebocontrolled study. *Acta Neurol Scand* 2015;132(4):270-7.
- 74 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.
- 114 Alasad YW, Asha MZ. Monoclonal antibodies as a preventive therapy for migraine: A meta-analysis. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2020;195 Epub.
- 115 Deng H, Li GG, Nie H, Feng YY, Guo GY, Guo WL, et al. Efficacy and safety of calcitonin-gene-related peptide binding monoclonal antibodies for the preventive treatment of episodic migraine - An updated systematic review and meta-analysis. *BMC Neurology* 2020;20(1):57.
- 116 Gao B, Sun N, Yang Y, Sun Y, Chen M, Chen Z, et al. Safety and efficacy of Fremanezumab for the prevention of migraine: A metaanalysis from randomized controlled trials. *Frontiers in Neurology* 2020;11:1-12.
- 117 Gklinos P, Mitsikostas DD. Galcanezumab in migraine prevention: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 2020;13:1- 11.
- 118 Lattanzi S, Brigo F, Trinka E, Vernieri F, Corradetti T, Dobran M, et al. Erenumab for Preventive Treatment of Migraine: A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Safety. *Drugs* 2019;79(4):417-31.
- 119 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.
- 120 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.
- 121 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.
- 122 Tepper S, Ashina M, Reuter U, Brandes JL, Doležil 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.
- 123 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.

- 124 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.
- 125 Ferrari MD, Diener HC, Ning X, Galic M, Cohen JM, Yang R, et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebocontrolled, phase 3b trial. *Lancet* 2019;394(10203):1030-40.
- 126 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 neurology* 2018;75(9):1080-8.
- 127 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.
- 128 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.
- 129 Mulleners WM, Kim BK, Lainez 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 Neurology* 2020;19(10):814-25.
- 130 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. *European journal of neurology* 2021;28(5):1716-25.
- 131 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.
- 132 Goadsby PJ, Silberstein SD, Yeung PP, Cohen JM, Ning X, Yang R, et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of fremanezumab in migraine: A randomized study. *Neurology* 2020;95(18):e2487-e99.
- 133 Pozo-Rosich P DH, Wang S, Doležil D, Li LQ, Aurora SK, et al. Longterm treatment with galcanezumab in patients with chronic migraine: results from the open-label extension of the REGAIN study. *Curr Med Res Opin* 2022;38(5):731-42.
- 134 Reuter U, Lucas C, Dolezil D, Hand AL, Port MD, Nichols RM, et al. Galcanezumab in Patients with Multiple Previous Migraine Preventive Medication Category Failures: Results from the Open- Label Period of the CONQUER Trial. *Adv Ther* 2021;38(11):5465-83.
- 135 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;42(2):108-18.
- 136 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.
- 137 Dodick DW, Doty EG, Aurora SK, Ruff DD, Stauffer VL, Jedynak J, et al. Medication overuse in a subgroup analysis of phase 3 placebocontrolled studies of galcanezumab in the prevention of episodic and chronic migraine. *Cephalalgia* 2021;41(3):340-52.
- 138 Silberstein JD, Cohen JM, Seminerio MJ, Yang R, Ashina S, Katsarava Z. The impact of fremanezumab on medication overuse in patients with chronic migraine: subgroup analysis of the HALO CM study. *J Headache Pain* 2020;21(1):114.
- 139 Tepper SJ, Diener HC, Ashina M, Brandes JL, Friedman DI, Reuter U, et al. Erenumab in chronic migraine with medication overuse: Subgroup analysis of a randomized trial. *Neurology* 2019;92(20):e2309-e20.
- 140 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. *Cephalalgia* 2022;42(4-5):291-301.
- 141 Patier Ruiz I, Sanchez-Rubio Ferrandez J, Carcamo Fonfria A, Molina Garcia T. Early Experiences in Switching between Monoclonal Antibodies in Patients with Nonresponsive Migraine in Spain: A Case Series. *European Neurology* 2022;85(2):132-5.

Qaseem A et al., 2025 [10].

Prevention of Episodic Migraine Headache Using Pharmacologic Treatments in Outpatient Settings: A Clinical Guideline From the American College of Physicians

Zielsetzung/Fragestellung

The purpose of this clinical guideline from the American College of Physicians (ACP) is to present clinical recommendations to prioritize among effective pharmacologic treatments for the prevention of episodic migraine headache, based on the best available evidence on the comparative benefits and harms of these treatments, consideration of patients' values and preferences, and economic evidence.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium unklar (Anmerkung: Es werden zwar nichtmedizinische Personen als Teil des Gremiums rekrutiert, jedoch ist unklar, ob es sich dabei um PatientInnenvertretung handelt).
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz dargelegt.
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren wurden nicht beschrieben.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist im Hintergrund dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität dargelegt.

Recherche/Suchzeitraum:

- Ovid Medline ALL and EBSCO CINAHL from inception through 16 April 2024

LoE / GoR

- Grade approach

Figure 2. Grading the certainty of evidence and strength of recommendations in ACP clinical guidelines using GRADE.

Grading Certainty of Evidence			
High	Confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect (the intervention “results in” the effect)		
Moderate	Moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a sizable possibility that it is substantially different (the intervention “probably results in” the effect)		
Low	Confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect (the intervention “may result in” the effect)		
Grading Strength of Recommendations			
Strength	Balance of Benefits and Harms	Applicable Patient Population	Policy Implications
Strong (ACP recommends)	Confidence that the benefits clearly outweigh the risks and burden or vice versa	Applies to most patients in most circumstances	Only strong recommendations could be considered as quality indicators to guide the development of accountability, reporting, and payment programs
Conditional (ACP suggests)	The benefits probably outweigh the risks and burden, or vice versa, but there is appreciable uncertainty	Applies to many patients but may differ depending on circumstances or patients' values and preferences	Policymaking will require substantial debates and involvement of many stakeholders. Policies are also more likely to vary between regions. Quality indicators would have to focus on the fact that adequate deliberation about the management options has taken place.

ACP = American College of Physicians; GRADE = Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

Sonstige methodische Hinweise

- In der Leitlinie werden nur Patientinnen und Patienten aus dem außerklinischen Setting berücksichtigt.
- Die im Hintergrundtext referenzierten Dokumente sind im Supplement zu finden.

Recommendations

Recommendation 1:

ACP suggests clinicians initiate monotherapy to prevent episodic migraine headache in nonpregnant adults in outpatient settings by choosing one of the following pharmacologic treatments (*conditional recommendation; low-certainty evidence*):

- A beta-adrenergic blocker, either **metoprolol or propranolol**
- The antiseizure medication **valproate**
- The serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor **Venlafaxine**
- The tricyclic antidepressant **amitriptyline**

Recommendation 2:

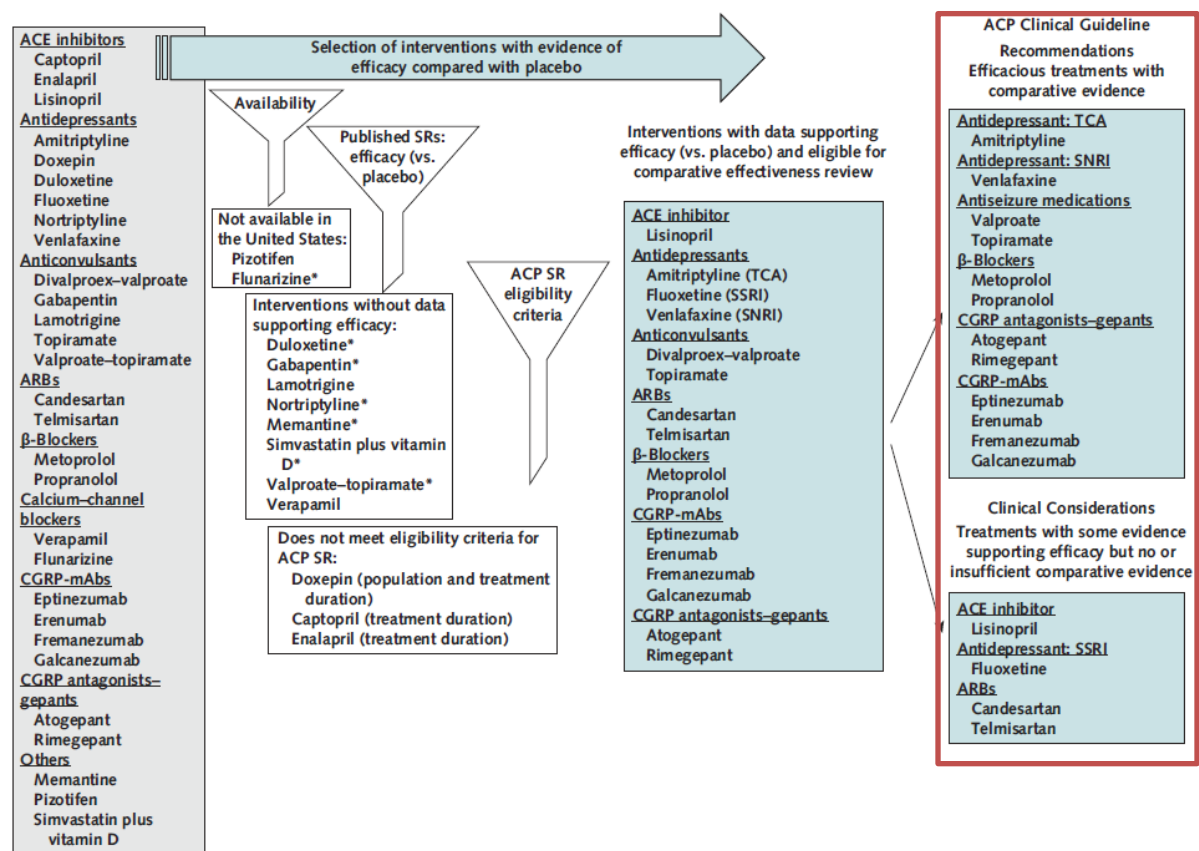
ACP suggests clinicians use monotherapy with a calcitonin gene-related peptide (CGRP) antagonist-gepant (**atogepant or rimegepant**) or a CGRP monoclonal antibody (eptinezumab, erenumab, fremanezumab, or galcanezumab) to prevent episodic migraine headache in nonpregnant adults in outpatient settings who do not tolerate or inadequately respond to a trial or trials of a beta-adrenergic blocker (metoprolol or propranolol), the antiseizure medication valproate, the serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor venlafaxine, or the tricyclic antidepressant amitriptyline (*conditional recommendation; low-certainty evidence*).

Recommendation 3:

ACP suggests clinicians use monotherapy with the antiseizure medication **topiramate** to prevent episodic migraine headache in nonpregnant adults in outpatient settings who do not tolerate or inadequately respond to a first trial or trials of a beta-adrenergic blocker (metoprolol or propranolol), the antiseizure medication valproate, the serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor venlafaxine, or the tricyclic antidepressant amitriptyline and a further trial with a calcitonin gene-related peptide (CGRP) antagonist-gepant (atogepant or rimegepant) or a CGRP monoclonal antibody (eptinezumab, erenumab, fremanezumab, or galcanezumab) (*conditional recommendation; low-certainty evidence*).

Clinicians should use an informed decision-making approach and discuss benefits; harms; costs; patients' values and preferences, including financial burden and mode of administration; contraindications; pregnancy and reproductive status in females; clinical comorbidities; and availability when selecting a pharmacologic treatment to prevent episodic migraine.

Figure 1. Selection of interventions for the comparative effectiveness review and clinical guideline recommendations.



ACE = angiotensin-converting enzyme; ACP = American College of Physicians; ARB = angiotensin II-receptor blocker; CGRP = calcitonin gene-related peptide; mAb = monoclonal antibody; SNRI = serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor; SR = systematic review; SSRI = selective serotonin reuptake inhibitor; TCA = tricyclic antidepressant.

* Excluded before publication of the protocol.

Hintergrund

Rationale

The CGC used economic evidence and data on patients' values and preferences as primary factors in its rationale for clinical recommendations because the relative net benefit of the recommended treatments for the prevention of episodic migraine headache did not clearly favor any treatment over another. The exceptions were low-certainty evidence of a small but favorable net benefit of β-blockers and CGRP mAbs compared with just 1 other migraine preventive medication (topiramate), mainly because of fewer discontinuations due to AEs (Supplement Tables 2a and 3a). CGRP-mAbs may also reduce migraine frequency and the need for acute medication compared with topiramate. Conversely, low-certainty evidence suggested that CGRP-mAbs may also reduce migraine frequency compared with valproate (Supplement Table 3a) and the SNRI venlafaxine may reduce migraine duration compared with amitriptyline (Supplement Table 4a). However, all other prioritized outcomes, particularly harms, for both comparisons either had insufficient certainty or were not reported. As a result, the CGC concluded that the net benefit of these comparisons was uncertain. The vast majority of findings from analyses of prioritized outcomes for this topic showed no comparative differences in effect, insufficient comparative evidence, or no comparator data (8). However, the CGC wanted to highlight the few differences that were observed in select outcomes. β-Blockers may reduce discontinuations due to AEs compared with topiramate (157 fewer events per 1000 treated people) (low-certainty evidence [Supplement Table 2a]). Compared with topiramate, CGRP-mAbs may reduce migraine frequency (0.80 fewer days per month) and acute medication intake (1.02 fewer days per month) (low-certainty evidence) and probably reduce discontinuations due to AEs (162 fewer events per 1000 treated people) (moderate certainty evidence [Supplement Table 3a]). CGRP-mAbs may also reduce migraine frequency (0.76 fewer days per month) compared with valproate (low-certainty evidence [Supplement Table 3a]), and the SNRI venlafaxine may reduce migraine duration

(6.11 fewer hours per migraine headache) compared with amitriptyline (low-certainty evidence [Supplement Table 4a]). The CGC recognized the unfavorable tolerability of topiramate when compared with β -blockers and CGRP-mAbs but otherwise concluded that limited differences in desirable effects were small and inconsistent or had no data across prioritized outcomes and comparisons (Supplement Tables 2b, 3b, 4b, 5b, and 6b). There is no comparative evidence from CEAs on the value of available pharmacologic classes or treatments for the prevention of episodic migraine headache. However, when compared with each other, the costs of the CGRP antagonists-gepants atogepant and rimegepant and the CGRP-mAbs eptinezumab, erenumab, fremanezumab, and galcanezumab are much higher than the costs of the β -blockers metoprolol and propranolol, amitriptyline, topiramate, and valproate (Supplement Tables 8 and 9). The CGC also integrated evidence of patients' preferences for oral treatments over injectables (CGRP-mAbs) (moderate-certainty evidence) and considered that people with migraines may place a higher value on the benefits of treatment (such as migraine frequency) over AEs (low-certainty evidence; see the Values and Preferences section in the Supplement). The CGC believes recommendations considering economic evidence and patients' values and preferences will help improve health care access, reduce disparities, alleviate inequities, and promote higher-value care for the prevention of episodic migraine. Adverse event profiles differed across drug classes (Supplement Table 7), but most medications were associated with generally mild AEs, such as paresthesia, pain, reduced physical activity, rash, or dizziness. Some treatments, particularly topiramate, were associated with a higher number of AEs, which influenced the CGC's prioritization of less costly treatments with similar efficacy and more favorable AE profiles. Clinicians should inform patients about AE profiles when discussing migraine prevention treatment options and should consider black box warnings reported in the FDA labels for recommended treatments (see Supplement Table 23 in the accompanying systematic review) (8). There were no comparative data for any evaluated treatment on frequency of emergency department visits and measures of physical functioning. The CGC's recommendations do not include the ACE inhibitor lisinopril, the ARBs candesartan and telmisartan, or the SSRI fluoxetine because of the lack of comparative studies or insufficient-certainty evidence for prioritized outcomes. Further comments on these treatments are provided in the Clinical Considerations section.

Referenzen aus Leitlinien

8. Damen JAA, Yang B, Idema DL, et al. Comparative effectiveness of pharmacologic treatments for the prevention of episodic migraine headache: a systematic review and network meta-analysis for the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 4 February 2025. [Epub ahead of print]. doi:10.7326/ANNALS-24-00315

National Institute for Health & Care Excellence, 2012; Last updated: 17 December 2021 [9].

Headaches in over 12s: diagnosis and management

Zielsetzung/Fragestellung

This guideline covers advice on the diagnosis and management of tension-type headache, migraine (including migraine with aura and menstrual-related migraine), cluster headache and medication overuse headache in young people (aged 12 years and older) and adults. It aims to improve the recognition and management of headaches, with more targeted treatment to improve the quality of life for people with headaches, and to reduce unnecessary investigations.

Methodik

Anmerkung: Bei der Leitlinie basiert auf einer Evidenzrecherche, welche initial im Jahr 2012 durchgeführt wurde. Aufgrund regelmäßiger Überprüfungen der Evidenz und der damit einhergehenden Überprüfung der Aktualität der Empfehlungen im Rahmen von Surveillance Reports und Evidenzupdates sowie der bestehenden Gültigkeit der Leitlinie wird diese in die vorliegende Evidenzsynopse eingeschlossen.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium.

- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz dargelegt.
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Systematic literature searches were undertaken to identify evidence within published literature in order to answer the review questions [MEDLINE and Embase]
- Studies published in languages other than English were not reviewed
- The Cochrane Library was searched for all intervention questions
- Additional subject specific databases were used for some questions: Cinahl for diaries, treatment questions and patient information; PsycINFO for education and self-management programmes, psychological therapies, medication over use headaches and patient information; AMED for non-pharmacological treatment of headaches
- All searches were updated on 13 March 2012 [Anmerkung: Nach der initialen Publikation der Leitlinie wurden Evidenzupdates durchgeführt.]

LoE / GoR

- The evidence for outcomes from the included RCT and observational studies were evaluated and presented using an adaptation of the 'Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) toolbox' developed by the international GRADE working group
- Formulation of recommendations:
 - In recommendations on activities or interventions that should (or should not) be offered, use directive language such as '**offer**' (or '**do not offer**'), '**advise**', or '**ask about**'. In keeping with the principles of shared decision-making, people may choose whether or not to accept what they are offered or advised.
 - If there is a closer balance between benefits and harms (activities or interventions that could be used), use '**consider**'.
 - If there is a legal duty to apply a recommendation, or the consequences of not following a recommendation are extremely serious, the recommendation should use '**must**' or '**must not**' and be worded in the passive voice

Sonstige methodische Hinweise

- Die in der Leitlinie berücksichtigte Population entspricht nicht vollständig dem zugrundeliegenden Anwendungsgebiet, da auch Kinder bzw. Jugendliche ab 12 Jahren eingeschlossen wurden.
- Im April 2025 wurde ein Amendment (<https://www.nice.org.uk/guidance/cg150/update/cg150-update-1/documents/162-2>) veröffentlicht, welches einschränkende Empfehlungen zu 1.3.17 und Topiramat, Propranolol und Amitriptylin vorschlägt („consider“ statt „offer“). Topiramat soll zudem nicht zur Migräneprophylaxe während einer Schwangerschaft und im gebärfähigen Alter eingenommen werden. Bei dem Amendment handelt es sich allerdings bisher nur um Änderungsvorschläge (Proposal), welche noch nicht in die Leitlinie übertragen wurden.

Empfehlungen: Migraine with or without aura: Prophylactic treatment

Topiramate: In June 2024, the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) published a [Drug Safety Update on topiramate](#). Topiramate should not be used for migraine prophylaxis in pregnancy. Topiramate should not be used in women of childbearing potential unless the conditions of the Pregnancy Prevention Programme are fulfilled. See the [MHRA's advice for health professionals to provide to patients currently taking topiramate](#). NICE is assessing the impact of this alert on recommendations in this guideline.

1.3.17 For the prophylaxis of migraine, offer topiramate or propranolol after a full discussion of the benefits and risks of each option. Include in the discussion:

- the potential benefit in reducing migraine recurrence and severity
- the risk of fetal malformations with topiramate
- the risk of reduced effectiveness of hormonal contraceptives with topiramate
- the importance of effective contraception for women and girls of childbearing potential who are taking topiramate (for example, by using medroxyprogesterone acetate depot injection, an intrauterine method or combined hormonal contraception with a barrier method)

1.3.18 Consider amitriptyline for the prophylactic treatment of migraine according to the person's preference, comorbidities and risk of adverse events

- In November 2015, this was an off-label use of amitriptyline. See NICE's information on prescribing medicines. [2015]

1.3.19 Do not offer gabapentin for the prophylactic treatment of migraine. [2015]

1.3.20 If both topiramate and propranolol are unsuitable or ineffective, consider a course of up to 10 sessions of acupuncture over 5 to 8 weeks according to the person's preference, comorbidities and risk of adverse events. [2012, amended 2015]

1.3.21 For people who are already having treatment with another form of prophylaxis and whose migraine is well controlled, continue the current treatment as required. [2012, amended 2015]

1.3.22 Review the need for continuing migraine prophylaxis 6 months after the start of prophylactic treatment. [2012]

This recommendation was based on GDG consensus opinion.

1.3.23 Advise people with migraine that riboflavin (400 mg once a day) may be effective in reducing migraine frequency and intensity for some people. [2012]

1.3.24 Do not routinely offer combined hormonal contraceptives for contraception to women and girls who have migraine with aura. [2012]

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 02 of 12, February 2025) am 06.02.2025

#	Suchschritt
1	MeSH descriptor: [Migraine Disorders] explode all trees
2	(migrain*):ti,ab,kw
3	#1 OR #2 with Cochrane Library publication date from Feb 2020 to present

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 06.02.2025

verwendeter Suchfilter für Leitlinien ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

verwendeter Suchfilter für systematische Reviews ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 15.01.2025.

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	"migraine disorders"[mh]
2	migrain*[tiab]
3	hemicrania*[tiab]
4	"headache disorders, primary"[mh:noexp]
5	"Headache Disorders"[mh:noexp]
6	"headache"[majr]
7	"headache*"[ti]
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
9	(#8) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
10	(#9) AND ("2020/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
11	(#10) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews
12	(#1 OR #2) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[mh] OR "network meta-analysis"[pt] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR

#	Suchschritt
	metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR (("evidence-based medicine"[mh] OR evidence syntheses*[tiab]) AND "review"[pt]) OR (((("evidence based"[tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data syntheses*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR syntheses*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR "technical report"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
13	(#12) AND ("2020/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
14	(#13) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
15	(#14) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
16	#15 NOT #11

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 07.02.2025

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Aleksovska K, Hershey AD, Deen M, Icco R, Lee MJ, Diener HC.** Efficacy and safety of monoclonal antibodies targeting CGRP in migraine prevention. GRADE tables elaborated by the ad hoc working group of the International Headache Society. *Cephalalgia* 2023;43(10):3331024231206162.
2. **Deligianni CI, Sacco S, Ekizoglu E, Uluduz D, Gil-Gouveia R, Maassen van den Brink A, et al.** European Headache Federation (EHF) critical re-appraisal and meta-analysis of oral drugs in migraine prevention - part 2: Flunarizine. *J Headache Pain* 2023;24(1):128.
3. **Hou M, Luo X, He S, Yang X, Zhang Q, Jin M, et al.** Efficacy and safety of atogepant, a small molecule CGRP receptor antagonist, for the preventive treatment of migraine: a systematic review and meta-analysis. *J Headache Pain* 2024;25(1):116.
4. **Kodounis M, Constantinidis TS, Rizonaki K, Drakou E, Zintzaras E, Stefanidis I, et al.** A risk-difference meta-analysis for the prophylactic treatments of chronic migraine. *Cureus* 2024;16(6):e62458.
5. **Lampl C, Maassen van den Brink A, Deligianni CI, Gil-Gouveia R, Jassal T, Sanchez-Del-Rio M, et al.** The comparative effectiveness of migraine preventive drugs: a systematic review and network meta-analysis. *J Headache Pain* 2023;24(1):56.
6. **Lampl C, Versijpt J, Amin FM, Deligianni CI, Gil-Gouveia R, Jassal T, et al.** European Headache Federation (EHF) critical re-appraisal and meta-analysis of oral drugs in migraine prevention - part 1: Amitriptyline. *J Headache Pain* 2023;24(1):39.
7. **Medrea I, Cooper P, Lagman-Bartolome AM, Sandoe CH, Amoozegar F, Hussain WM, et al.** Updated Canadian Headache Society migraine prevention guideline with systematic review and meta-analysis. *Can J Neurol Sci* 2025;52(3):450-472.
8. **Mistry H, Naghdi S, Brown A, Rees S, Madan J, Grove A, et al.** Preventive drug treatments for adults with chronic migraine: a systematic review with economic modelling. *Health Technol Assess* 2024;28(63):1-329.
9. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Headaches in over 12s: diagnosis and management [online]. Last updated: 17 December 2021. London (GBR): NICE; 2012. [Zugriff: 07.05.2025]. (NICE guideline; Band 150). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg150/resources/headaches-in-over-12s-diagnosis-and-management-pdf-35109624582853>.
10. **Qaseem A, Cooney TG, Etzeandia-Ikobaltzeta I, Wilt TJ, Harrod CS, Tice JA, et al.** Prevention of episodic migraine headache using pharmacologic treatments in outpatient settings: a clinical guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2025;178(3):426-433.
11. **Raffaelli B, Garcia-Azorin D, Boucherie DM, Amin FM, Deligianni CI, Gil-Gouveia R, et al.** European Headache Federation (EHF) critical reappraisal and meta-analysis of oral drugs in migraine prevention - part 3: Topiramate. *J Headache Pain* 2023;24(1):134.
12. **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. *J Headache Pain* 2022;23(1):67.

13. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Pharmacological management of migraine [online]. Revised 03.2023. Edinburgh (GBR): SIGN; 2018. [Zugriff: 07.05.2025]. (SIGN publication; Band 155). URL: <https://www.sign.ac.uk/media/2234/sign-155-migraine-2023-update-v3a.pdf>.
14. **Zhong Y, Wang J, Li H, Yang S, Li X, Gao H, et al.** Efficacy and safety of Eptinezumab for migraine: a systematic review and meta-analysis. J Res Med Sci 2023;28(1):82.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2025-B-030

Verfasser	
Name der Institution	Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
Datum der Erstellung	10.03.2025

Indikation
Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Die folgenden Angaben stützen sich auf die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der Deutschen Migräne und Kopfschmerzgesellschaft zur Therapie der Migräneattacke und der Migräneprophylaxe, die im Moment aktualisiert werden. Darüber hinaus wurden berücksichtigt Stellungnahmen der European Headache Federation und die im befindlichen neuen Therapieleitlinien zur Migräne der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft (IHS). Die Stellungnahme wurde vom Vorstand der DGN gebilligt.

Grundsätzlich muss in der Migräneprophylaxe unterschieden werden die

1.) Behandlung der episodischen Migräne.

Am besten wissenschaftlich belegt ist die Migräneprophylaxe mit den Betablockern Propranolol und Metoprolol. Diese haben auch ein akzeptables Nebenwirkungsprofil. Wissenschaftlich schlecht belegt ist die Wirksamkeit von Flunarizin und Amitriptylin. Valproinsäure sollte aufgrund seiner teratogen Eigenschaften nicht mehr zu Migräneprophylaxe verwendet werden. Topiramat ist wirksam, ist allerdings bei Frauen im gebärfähigen Alter kontraindiziert und hat ein ungünstiges Profil der unerwünschten Arzneimittelwirkungen.

Alle monoklonalen Antikörper gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor und der CGRP-Rezeptor Antagonist Atogepant sind in der Behandlung der episodischen Migräne wirksam und haben ein sehr günstiges Nebenwirkungsprofil.

2.) Behandlung der chronischen Migräne

Bei der Behandlung der chronischen Migräne gibt es keine wissenschaftliche Evidenz für die Wirksamkeit von Betablockern, Flunarizin, Amitriptylin und Valproinsäure. Für Topiramat gibt es eine schwache Evidenz. Eindeutig wirksam ist OnabotulinumtoxinA. Ebenfalls wirksam und durch Studien gut belegt sind die monoklonalen Antikörper gegen CGRP und den CGRP-Rezeptor und Atogepant.

3.) Behandlung der chronischen Migräne mit Übergebrauch von Schmerz-oder Migränemitteln (medication overuse headache = MOH).

Hier gibt es eine moderate wissenschaftliche Evidenz für die Wirksamkeit von OnabotulinumtoxinA. Bei den monoklonalen Antikörpern besteht eine hohe wissenschaftliche Evidenz für die Wirksamkeit von Erenumab in einer dezierten Studie in dieser Population. Für die anderen monoklonalen Antikörper und Atogepant gibt es wissenschaftliche Evidenz aus post hoc Analysen von Untergruppen von Patienten mit MOH in den Studien zur Prophylaxe der chronischen Migräne.

Eignung zur Vergleichstherapie

Episodische Migräne

Am besten zur Vergleichstherapie der episodischen Migräne eignen sich die Betablocker Propranolol und Metoprolol. Bei Patientinnen und Patienten, die Betablocker

nicht vertragen oder bei den diese kontraindiziert sind eignet sich zur Vergleichstherapie Erenumab. Für beide Therapieansätze gibt es große placebokontrollierte Studien und für beide Therapien besteht eine ausreichende bis gute Verträglichkeit.

Chronische Migräne

Am besten zu Vergleichstherapie eignen sich die monoklonalen Antikörper gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor. Wenn diese nicht eingesetzt werden können eignet sich zur Vergleichstherapie OnabotulinumtoxinA mit der Einschränkung, dass diese Therapie nicht flächendeckend verfügbar ist.

Chronische Migräne mit medication overuse headache (MOH)

Am besten zu Vergleichstherapie eignet sich Erenumab. Hier steht eine dezidierte placebokontrollierte Studie zur Verfügung. Wenn Erenumab nicht eingesetzt werden kann, kommen die anderen monoklonalen Antikörper gegen CGRP in Betracht. Wenn diese nicht eingesetzt werden können, eignet sich zur Vergleichstherapie OnabotulinumtoxinA Toxin A mit der Einschränkung, dass diese Therapie nicht flächendeckend verfügbar ist.

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(1-3).

Propranolol bei episodischer Migräne

Eine Metaanalyse umfasste 108 randomisierte, kontrollierte Studien, 50 placebokontrollierte und 58 vergleichende Wirksamkeitsstudien. Im Vergleich zu Placebo reduzierte Propranolol bei episodischer Migräne die Kopfschmerztag um 1,5 Tage/Monat (95 % KI: -2,3 bis -0,65)(3). 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(4). Eine Meta-analyse von 11 Placebo-kontrollierten Studien mit 1249 Patienten zeigte eine durchschnittliche Reduktion der monatlichen Migränetage bei der episodischen Migräne von 1,27 (95%KI -2,25 bis -0,30) im Vergleich zu Placebo(5). Tendenziell nehmen die Ansprechraten dosisabhängig zu, wobei Dosierungen von Propranolol zwischen 60 und 320 mg/d

untersucht wurden. Die am häufigsten eingesetzte Dosis betrug 160 mg. Allerdings waren die primären Endpunkte in den Studien nicht einheitlich definiert.

Metoprolol bei episodischer Migräne

Die Überlegenheit gegenüber Placebo ist für die 200 mg/d-Dosis von Metoprolol in verschiedenen Studien belegt(6, 7). Die Wirkstärke von Metoprolol ist mit der von Propranolol vergleichbar(4).

Betablocker bei chronischer Migräne

Es gibt keine Placebo-kontrollierten Studien zur Wirksamkeit der Betablocker bei der chronischen Migräne

Propranolol bei chronischer Migräne und MOH

In einer doppelblinden, kontrollierten Studie aus Indien wurde die Wirkung von Propranolol 160 mg mit 100 mg Topiramat bei Patienten mit chronischer Migräne verglichen(8). In der Topiramat-Gruppe erfüllten 55,9 % der Patienten die Kriterien für einen MOH. in der Propranolol-Gruppe waren es 47,6 %. Unter Topiramat 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. Placebo-kontrollierte Studien zu Betablockern bei chronischer Migräne und MOH gibt es nicht.

Eignung von Betablockern zur Vergleichstherapie

Propranolol und Metoprolol eignen sich gut als Vergleichstherapie bei episodischer Migräne. Die Datenlage ist solide und die unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind vertretbar. Biese eignen sich nicht als Vergleichstherapie bei chronischer Migräne und beim MOH, da hier keine Ergebnisse von Placebo-kontrollierten Studien vorliegen.

Einsatz der Betablocker im Versorgungsalltag

Betablocker sind die am häufigsten verordneten Medikamente zur Migräneprophylaxe. Sie werden auch bevorzugt von Hausärzten und Internisten eingesetzt.

Flunarizin

Flunarizin ist eine Substanz mit einer extrem komplizierten Pharmakologie. Flunarizin bindet eine Vielzahl von Rezeptoren im Zentralnervensystem. Die Wirkung bei der Migräne wurde ursprünglich zufällig entdeckt bei Patienten, die Flunarizin zur Behandlung von Schwindel einnahmen und gleichzeitig eine Migräne hatten.

Wirksamkeit bei episodischer Migräne

Es gibt insgesamt 25 Studien zur Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Flunarizin. Die meisten dieser Studien sind methodisch mangelhaft oder sogar unbrauchbar (9). Nur 5 Studien mit insgesamt 249 Teilnehmern konnten in einer Metaanalyse ausgewertet werden (10). Keine dieser Studien hatte den von der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft (IHS) empfohlenen Endpunkt Reduktion der Migränetage pro Monat (11). Die meisten Studien untersuchten eine Reduktion der Zahl der Migräneattacken. Für den Endpunkt Kopfschmerzhäufigkeit fand sich im Vergleich zu Placebo nur eine Reduktion von 0,44 Attacken in 4 Wochen (95% KI -0,61 - -0,26).

Wirksamkeit bei chronischer Migräne

Es gibt keine Studien zur Wirksamkeit von Flunarizin bei der chronischen Migräne.

Wirksamkeit bei chronischer Migräne und Übergebrauch von Akutmedikation (MOH)

Es gibt keine Studien zur Wirksamkeit von Flunarizin bei chronischer Migräne mit MOH

Eignung von Flunarizin zur Vergleichstherapie

Flunarizin eignet sich nicht für eine Evaluation im Rahmen einer Vergleichstherapie. Dies liegt daran, dass keine Studien für den primären Endpunkt Reduktion der Migränetage pro Monat durchgeführt wurden. Es gibt auch keine Studien zur chronischen Migräne und zur chronischen Migräne mit MOH. Es gibt keine Studien zum Einsatz von Flunarizin bei Patienten bei den anderen Migräneprophylaktika nicht wirksam waren. Damit ist für eine potentielle Studie keine Powerkalkulation möglich. Darüber hinaus ist die Wirkung von Flunarizin sehr begrenzt.

Einsatz von Flunarizin. In der Versorgungspraxis

Flunarizin wird zur Migräneprophylaxe in Deutschland sehr selten verschrieben. Wenn überhaupt erfolgt die Verschreibung durch Neurologinnen und Neurologen. Flunarizin wird von Hausärzten extrem selten eingesetzt.

Amitriptylin

Die Migräneprophylaktische Wirkung von Amitriptylin wurde zufällig entdeckt bei Patientinnen und Patienten die wegen einer Depression behandelt wurden und gleichzeitig eine Migräne hatten. Die Datenlage zur Wirksamkeit von Amitriptylin bei der Migräne ist sehr schlecht, was daran liegt das die wenigen Studien vor langer Zeit durchgeführt wurden.

Wirksamkeit bei episodischer Migräne

Eine systematische Literaturrecherche fand nur 3 randomisierte plazebokontrollierte Studien mit insgesamt 389 Patienten (12). Nur eine der Studien mit 118 Patienten zeigte eine Reduktion von 1,2 Migränetagen pro Monat im Vergleich zu Plazebo (13).. Die beiden anderen Studien bieten keine Angaben zu dem. Reduktion der Migränetage pro Monat. Alle Studien wurden bei episodischer Migräne durchgeführt.

Wirksamkeit bei chronischer Migräne

Es gibt keine placebokontrollierten Studien zur Wirksamkeit von Amitriptylin bei der chronischen Migräne.

Wirksamkeit bei chronischer Migräne und MOH

Es gibt keine placebokontrollierten Studien zur Wirksamkeit von Amitriptylin bei der chronischen Migräne und Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln

Eignung von Amitriptylin zur Vergleichstherapie

Amitriptylin eignet sich nicht für eine Evaluation im Rahmen einer Vergleichstherapie. Die Daten zur Wirksamkeit sind sehr schlecht und die früher durchgeführten Studien entsprechen alle nicht den methodischen Voraussetzungen nach den Kriterien der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft. Außerdem gibt es keine Studienergebnisse zur chronischen Migräne und zur chronischen Migräne mit MOH.

Einsatz von Amitriptylin der Versorgung Praxis

Amitriptylin wird in geringem Umfang zu Migräneprophylaxe eingesetzt. Zielpopulation sind hier Patientinnen und Patienten mit Migräne und komorbider Depression. Bei diesen wird allerdings eine höhere Dosis von Amitriptylin verwendet als in der Migräneprophylaxe.

Topiramat

Die Wirksamkeit von Topiramat zur Migräneprophylaxe wurde zufällig entdeckt bei Patientinnen und Patienten mit Epilepsie und komorbider Migräne, die mit Topiramat behandelt wurden. Die placebokontrollierten Studien zu Zulassung von Topiramat wurden zu einem späteren Zeitpunkt durchgeführt, als die Studien zu den Betablockern, Flunarizin und Amitriptylin. Daher haben die Studien größere Fallzahlen und ein moderneres Studiendesign.

Wirksamkeit bei episodischer Migräne

Die Wirkung von Topiramat in der Migräneprophylaxe konnte durch zahlreiche randomisierte Studien belegt werden (14-16). 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 Topiramat mit Placebo (17). Eine Meta-analyse von 2.610 randomisierten Patienten umfasste sechs Studien mit Patienten mit episodischer Migräne und zwei mit chronischer Migräne (18). Die Dosis von Topiramat reichte von 50 bis 200 mg/Tag, und alle Studien enthielten eine Placebo-Gruppe. Topiramat war im Vergleich zu Placebo wirksamer für den Anteil der Patienten, die eine Ansprechrate einer 50%igen Reduktion der monatlichen Migränetage erreichten. Das relative Risiko betrug 1,61 (95% KI: 1,29-2,01). Die absolute Risikodifferenz betrug 168 mehr pro 1.000 (95 % KI: 80 bis 278. Topiramat führte zu 0,99 weniger Migränetagen (95 % KI: 1,41-0,58) pro Monat als Placebo. Topiramat hatte einen höheren Anteil von Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zum Abbruch der Behandlung führten. Die absolute Risikodifferenz betrug 80 Patienten mehr pro 1.000 (95 % KI: 20 bis 140 Patienten mehr).

Es besteht eine Dosis-Wirkungs-Beziehung bzgl. Wirksamkeit und Gewichtsverlust (19). Limitierend bei der Anwendung von Topiramat sind vor allem kognitive Nebenwirkungen, die fast ausschließlich in der Titrationsphase auftreten (20), aber auch depressive Verstimmungen.

Topiramat ist zweifelsfrei bei der episodischen Migräne wirksam. Die durchschnittliche Reduktion um einem Migraine Tag pro Monat im Vergleich zu Placebo ist allerdings relativ gering. Hauptproblem von Topiramat sind allerdings die unerwünschten

Arzneimittelwirkungen, die bei bis zu 30% der Patientinnen und Patienten innerhalb der ersten 3 Monate zum Therapieabbruch führen.

Topiramat bei chronischer Migräne und bei MOH

Aus kleineren Studien und Subgruppenanalysen bestehen auch Hinweise für die Wirksamkeit bei chronischer Migräne und bei Medikamentenübergebrauch (16, 21, 22). Diese Studien hatten allerdings eine kleine Fallzahl und sind daher nicht sehr aussagekräftig. In der TOP-PRO-Studie wurde doppelblind und randomisiert die Wirksamkeit von 100 mg Topiramat mit 160 mg Propranolol bei chronischer Migräne verglichen. Im Durchschnitt gingen die Migränetage 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.

Zusammengefasst bestehen nach den Daten von kleineren Studien Hinweise darauf, dass Topiramat möglicherweise bei chronischer Migräne bei chronischer Migräne mit MOH wirksam ist. Aufgrund der kleinen Patientenzahlen sind diese Aussagen allerdings nicht sehr robust.

Kontraindikationen

Zur Migräneprophylaxe ist Topiramat in der Schwangerschaft kontraindiziert. Diese Empfehlung beruhen auf den Daten aus 2 bevölkerungsbasierten Beobachtungsstudien (23, 24). 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 Topiramat 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 Topiramat bei Anwendung während der Schwangerschaft schwere angeborene Fehlbildungen und fetale Wachstumsbeeinträchtigungen verursachen kann. Säuglinge, die während der Schwangerschaft einer Topiramat 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 Topiramat Exposition liegt zwischen 4,3% und 9,5% (in der Referenzgruppe 1,4% - 3%).

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.

Zusammengefasst ist es angesichts der alternativen einer Migräneprophylaxe mit Medikamenten ohne teratogene Wirkung und ohne Langzeitwirkungen auf das Neugeborene (monoklonale Antikörper gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor) nicht mehr vertretbar Topiramat bei Frauen im gebärfähigen Alter einzusetzen.

Eignung von Topiramat zu Vergleichstherapie

Topiramat eignet sich nicht zu Vergleichstherapie. Es liegen gute Daten zur Prophylaxe der episodischen Migräne vor. Topiramat soll aber bei Frauen im gebärfähigen Alter nicht eingesetzt werden. Dies schließt daher Topiramat als Vergleichstherapie aus.

Einsatz von Topiramat in der Versorgung Praxis

Seit den Veröffentlichungen über die schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei Schwangeren in den Leitlinien der DGN und der DMKG ist die Verschreibung von Topiramat in Deutschland dramatisch zurückgegangen. Topiramat wird praktisch nur noch bei Frauen jenseits der Menopause und in geringem Umfang bei Männern verschrieben. Topiramat wird fast ausschließlich von Neurologen und Neurologen verschrieben, da Hausärzte angesichts der zahlreichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen in der Regel von einer Verschreibung von Topiramat absehen.

Valproinsäure

Die Wirkung von Valproinsäure in der Migräneprophylaxe wurde zufällig entdeckt. Die Studien zur Migräneprophylaxe erfolgen vor den Studien mit Topiramat und waren mit den Unzulänglichkeiten der damaligen Studiendesigns behaftet

Valproinsäure bei episodischer Migräne

Valproinsäure konnte in mehreren Studien eine Reduktion der Attackenfrequenz, aber nicht der Intensität der Migräneattacken belegen (25, 26). 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; I² = 66 %)(27).

Valproinsäure ist im Vergleich zu Placebo bei episodischer Migräne wirksam. Problematisch sind allerdings die zum Teil erheblichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen.

Valproinsäure bei chronischer Migräne

Es gibt keine Placebo-kontrollierten Studien zu Valproinsäure bei der chronischen Migräne.

Valproinsäure bei chronischer Migräne und MOH

In einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurden Patienten mit Kopfschmerzen bei Medikamentenübergebrauch nach einer 6-tägigen ambulanten Entgiftung für 3 Monate mit Natriumvalproat (800 mg/Tag) oder Placebo behandelt, gefolgt von einer 3-monatigen Nachuntersuchung (28). Neun Standorte nahmen 130 Patienten auf und randomisierten nach einer 6-tägigen Entgiftungsphase 88 in Frage kommende Patienten. Die 3-Monats-Responder-Rate war in der Natriumvalproat-Gruppe höher (45,0%) als in der Placebo-Gruppe (23,8 %) mit einem absoluten Unterschied von etwa 20 % ($p=0,0431$).

Außer dieser kleinen Studie gibt es keine weiteren placebokontrollierten Studien zum Nutzen der Valproinsäure bei chronischer Migräne MOH.

Kontraindikationen

Valproinsäure ist zur Migräneprophylaxe in der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hoch wirksame Empfängnisverhütung anwenden, kontraindiziert (23, 24, 29, 30). Wird Valproinsäure 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 muss vor Beginn einer Behandlung mit Valproinsäure ein Schwanger-

schaftstest 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 Valproinsäure muss schriftlich dokumentiert werden.

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.

Weitere Anmerkungen:

Valproinsäure ist in Deutschland 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.“

Eignung von Valproinsäure als Vergleichstherapie

Valproinsäure eignet sich nicht als Vergleichstherapie. Valproinsäure ist bei der episodischen Migräne wirksam. Es gibt keinen Wirksamkeitsbeleg bei der chronischen Migräne und nur sehr begrenzte Daten bei Patientinnen und Patienten mit MOH. Das erhebliche Risiko von teratogenen Wirkungen während der Schwangerschaft und späteren Neurokognitiven Entwicklungsstörungen verbietet den Einsatz bei Frauen im gebärfähigen Alter.

Einsatz von Valproinsäure im Versorgungsalltag

Valproinsäure wird wegen der erheblichen teratogen Risiken in Deutschland in der Migräneprophylaxe nicht mehr verwendet.

OnabotulinumtoxinA

Die Wirksamkeit von OnabotulinumtoxinA wurde zufällig entdeckt bei Frauen, die Injektionen aus kosmetischen Gründen erhielten. Es dauerte dann allerdings 10 Jahre und eine Vielzahl von Studien bis klar war, welche Patienten bei der Migräneprophylaxe profitieren (chronische Migräne) und welche Dosierungen von OnabotulinumtoxinA an welchen Injektionsstellen benötigt werden (31).

OnabotulinumtoxinA zur Therapie der chronischen Migräne.

In 2 großen Phase-III-Studien mit insgesamt 1.384 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)(32, 33). 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 Kopfschmerztagen 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 ($p < .001$)(34). Alle weiteren sekundären Endpunkte waren ebenso bis auf die Einnahmefrequenz der Akuttherapeutika positiv. Etwa ein Drittel der Patienten sprachen nicht auf ≥ 3 orale Prophylaktika an. 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 In-

jektionsintervallen 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 (35).

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 Kopfschmerztag; $p < .0001$) (36).

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 (37). 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 Kopfschmerztag gegenüber der Baseline (Kopfschmerztag Baseline 20,6 (5,4) versus 7,4 (6,6) Kopfschmerztag zur 8. Gabe; $p < .001$).

Zusammengefasst ist OnabotulinumtoxinA in der Prophylaxe der chronischen Migräne wirksam. Dies gilt sowohl für Patienten mit und ohne Übergebrauch von Akutmedikation (MOH). Ein Problem bei den randomisierten Studien war der hohe Placeboeffekt. Dies machte es schwierig einen Unterschied zwischen Placebo und Verum zu zeigen.

OnabotulinumtoxinA bei der episodischen Migräne

OnabotulinumtoxinA ist bei Patienten mit episodischer Migräne nicht ausreichend wirksam.

OnabotulinumtoxinA bei chronischer Migräne

OnabotulinumtoxinA ist sowohl in großen randomisierten Studien wie in Real-World Studien bei der Prophylaxe der chronischen Migräne wirksam. OnabotulinumtoxinA hat ein sehr günstiges Nebenwirkungsprofil.

OnabotulinumtoxinA bei chronischer Migräne und MOH

OnabotulinumtoxinA ist auch bei Patienten mit MOH wirksam.

Eignung von OnabotulinumtoxinA zur Vergleichstherapie

OnabotulinumtoxinA eignet sich nicht als Vergleichstherapie. Dies liegt nicht an einer mangelnden Wirksamkeit, sondern an der Tatsache, dass es nur sehr wenige Kopfschmerzcentren an großen Kliniken gibt und nur sehr wenige niedergelassene Neurologinnen und Neurologen gibt, die diese Therapie anbieten. Dies liegt an dem hohen Zeitaufwand für die Injektionen, der im derzeitigen System nicht vergütet wird.

Einsatz von Onabotulinumtoxin im Versorgungsalltag

Wie bereits ausgeführt, wird OnabotulinumtoxinA derzeit nur in spezialisierten Kopfschmerzambulanzen der Universitätskliniken und einigen nicht-universitären Einrichtungen angeboten. Im niedergelassenen Bereich gibt es nur sehr wenige Neurologinnen und Neurologen, die auf Kopfschmerzen spezialisiert sind, die eine Therapie mit OnabotulinumtoxinA anbieten.

Monoklonale Antikörper gegen CGRP oder den CGRP- Rezeptor

Für die Prophylaxe der episodischen und chronischen Migräne wurden vier monoklonale Antikörper entwickelt. Drei dieser monoklonalen Antikörper sind Liganden Antikörper (Eptinezumab, Fremanezumab, Galcanezumab) und ein Antikörper bindet an den CGRP-Rezeptor selbst (Erenumab). Die Wirksamkeit der vier monoklonalen Antikörper wurde in großen Phase 3 Studien untersucht. Alle Antikörper sind signifikant wirksamer als Placebo. Die 50% Responderraten, das heißt der Anteil der Patienten, bei denen die Migränetage pro Monat um 50 Prozent und mehr zurückgingen, lag für die episodische Migräne zwischen 40% und 62% (38) und für die chronische Migräne

zwischen 40% und 56% (39). Für Erenumab liegt ein direkter Vergleich mit Topiramat vor (40). Dabei war Erenumab deutlich wirksamer als Topiramat und wurde sehr viel besser vertragen. Es kam zu signifikant weniger Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen unter einer Therapie mit Erenumab verglichen mit Topiramat.

Eine von der IHS initiierte Meta-analyse zeigte in 17 Placebo-kontrollierten Studien für die episodische Migräne eine signifikante Reduktion der Migränetage pro Monat zwischen 0,7 und 2,11 Tagen (41). Die Studien waren auch für alle sekundären Endpunkte und insbesondere für die Patienten relevanten Endpunkte wie beispielsweise Lebensqualität und Behinderungsgrad zugunsten der monoklonalen Antikörper positiv.

Monoklonale Antikörper und chronische Migräne

Alle monoklonalen Antikörper sind bei Patienten mit chronischer Migräne in der Migräneprophylaxe wirksamer als Placebo (17, 41-43).

Monoklonale Antikörper bei chronischer Migräne und MOH. Alle placebokontrollierten Studien zur Wirksamkeit der monoklonalen Antikörper bei chronischer Migräne hatten unsere Gruppen von Patienten mit MOH. Dies betraf zwischen 40 und 60% der Patienten. Bei diesen Patienten mit MOH waren die monoklonalen Antikörper genauso wirksam wie bei Patienten ohne MOH (44, 45). Für Erenumab gibt es eine dezidierte randomisierte plazebokontrollierte Studie bei Patienten mit Medikamentenübergebrauchskopfschmerz unter Ausschluss von Patienten mit Übergebrauch von Opioiden (46). Nach Monat 6 erreichten 134 Teilnehmer in der Erenumab-140-mg-Gruppe (69,1%), OR 2,01; 95% KI, 1,33-3,05; $P < 0.001$ vs. Placebo) und 117 in der Erenumab-70-mg-Gruppe (60,3%), OR, 1,37; 95% KI, 0,92-2,05; $P = 0.13$ vs. Placebo) eine MOH-Remission gegenüber 102 Teilnehmern in der Placebo-Gruppe (52,6 %).

Zusammengefasst haben alle monoklonalen Antikörper Ihre Wirksamkeit bei Patienten mit chronischer Migräne und MOH gezeigt.

Verträglichkeit

Besonderes Kennzeichen der monoklonalen Antikörper ist die sehr gute Verträglichkeit (39, 47, 48). Seltene berichtete unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind Lokalreaktionen an der Injektionsstelle, Nasopharyngitis, Obstipation und in extrem seltenen Fällen eine anaphylaktische Reaktion. Bei Erenumab kann es auch in seltenen Fällen zu

einer Erhöhung des arteriellen Blutdrucks kommen (49). In seltenen Fällen kann es auch zu Haarausfall kommen.

Einigung von monoklonalen Antikörpern zur Vergleichstherapie

Von den vier monoklonalen Antikörpern eignet sich Erenumab am besten als Vergleichstherapie. 140 mg Erenumab haben eine vergleichbare Wirksamkeit wie die anderen monoklonalen Antikörper. Erenumab ist der einzige monoklonale Antikörper, für den es eine direkte Vergleichsstudie mit Topiramaten gibt. Erenumab ist auch der einzige monoklonale Antikörper für den es eine dezentrierte Placebokontrollierte Studie bei Patienten mit chronischer Migräne und MOH gibt. Darüber hinaus hat Erenumab ein sehr gutes Verträglichkeitsprofil und nur sehr wenige Patienten brechen die Therapie wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen ab. Die Bedingungen die Erenumab erfüllt, werden von keinem der oralen Medikamente zu Migräneprophylaxe erreicht.

Einsatz der monoklonalen Antikörper in der Versorgungspraxis

Im Moment unterliegt der Einsatz der monoklonalen Antikörper bei Versicherten der gesetzlichen Krankenkassen den Vorgaben des GBA. Im klinischen Alltag wird Erenumab bei 70% bis 80% der Migränepatienten, die diese Bedingungen erfüllen, eingesetzt. Die restlichen Patientinnen und Patient erhalten Eptinezumab, Fremanezumab oder Galcanezumab.

Der Wirkeintritt der monoklonalen Antikörper ist rasch, sodass bei den meisten Patienten innerhalb von vier Wochen ermessens werden kann, ob der Antikörper wirkt und ob die Therapie fortgesetzt werden sollte. Bei einigen Patienten muss allerdings ein Zeitraum von 3 Monaten abgewartet werden um zu entscheiden, ob die Therapie wirksam ist. Als Parameter um die Wirksamkeit zu beurteilen dient die Reduktion der Migräneattacken pro Monat um 50% bei episodischer Migräne und 30% bei der chronischen Migräne (50).

Wie bei allen Migräneprophylaktika sollte nach 9 bis 12 Monaten die Therapie pausiert werden, um beurteilen zu können ob sich die Migräne unter Umständen spontan oder therapiebedingt soweit gebessert hat, so dass eine weitere Therapie nicht mehr notwendig ist (51, 52). In den meisten Fällen kann innerhalb der nächsten 4 bis 6 Wochen

entschieden werden ob eine Fortführung der Migräneprophylaxe mit einem monoklonalen Antikörper notwendig ist. Das Pausieren der Medikation kann allerdings unterbleiben oder verschoben werden, wenn die Patienten vor Beginn der medikamentösen Prophylaxe schwer betroffen waren, wenn ein Dauerkopfschmerz durch Übergebrauch von Schmerz oder Migränemitteln (MOH) vorlag oder eine Komorbidität mit Depression, Angsterkrankung oder anderen chronischen Schmerzen (53).

Wenn ein monoklonaler Antikörper nicht ausreichend wirksam ist kann versuchsweise auf einen anderen monoklonalen Antikörper umgesetzt werden (54). Bei den Liganden-Antikörpern sollte dann auf Erenumab umgestellt werden und bei mangelnder Wirksamkeit von Erenumab auf Eptinezumab, Fremanezumab oder Galcanezumab. Bei Migränepatienten mit täglichen Kopfschmerzen, ist das Umsetzen des Antikörpers allerdings nicht wirksam (54).

Sowohl medizinisch wie psychologisch ist ein rascher Wirkeintritt besonders wichtig. Der schnellste Wirkeintritt wird nach der intravenösen Gabe von Eptinezumab beobachtet (55).

Offene Langzeitstudien haben bisher eine Wirksamkeit der monoklonalen Antikörper über einen Zeitraum von bis zu 5 Jahren belegt (56, 57). In den Langzeitstudien wurden bisher auch keine unerwünschten Arzneimittelwirkungen beobachtet, die über die hinausgehen wie sie in den placebokontrollierten Studien beobachtet wurden.

Atogepant

Atogepant ist ein kompetitiver, selektiver Antagonist am menschlichen CGRP Rezeptor (58, 59)

Atogepant zur Prophylaxe der episodischen Migräne

In einer doppelblinden Phase-3-Studie wurden Erwachsene mit 4 bis 14 Migränetagen, also episodischer Migräne eingeschlossen (60). Sie wurden randomisiert, und erhielten eine tägliche Dosis von Atogepant (10 mg, 30 mg oder 60 mg) oder Placebo über 12 Wochen. Insgesamt wurden 873 Patienten randomisiert. Die durchschnittliche Anzahl der Migränetage zu Beginn der Studie schwankte in den vier Gruppen zwischen 7,5 und 7,9 pro Monat. Die Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert über 12 Wochen waren -3,7 Tage mit 10 mg Atogepant, -3,9 Tage mit 30 mg Atogepant, -4,2 Tage mit 60 mg Atogepant und -2,5 Tage mit Placebo. Die 50%

Responderrate über 3 Monate betrug 55,6% für 10 mg, 58,7% für 30 mg und 60,8% für 60 mg Atogepant. Die entsprechende Rate für Placebo war 29%.

Atogepant zur Prophylaxe der chronischen Migräne.

In einer weiteren Studie wurden Erwachsene im Alter von 18 bis 80 Jahren, die seit mindestens einem Jahr an chronischer Migräne litten, zu zweimal täglich 30 mg Atogepant, einmal täglich 60 mg Atogepant oder Placebo randomisiert (61). Die durchschnittliche Anzahl der Migränetage pro Monat bei Studienbeginn betrug 18,6 Tage. Die Reduktion der Migränetage pro Monat über 12 Wochen betrug 7,5 Tage mit Atogepant 30 mg zweimal täglich, 6,9 mit Atogepant 60 mg einmal täglich, und 5,1 mit Placebo. Die 50% Responderrate, das heißt eine Reduktion der Migränetage um 50% oder mehr betrug 26% in der Placebogruppe, 43% bei Atogepant 30 mg 2 x täglich und 41% bei Atogepant 60 mg 1 x täglich.

Atogepant bei Patienten, mit fehlendem Ansprechen auf orale Migräneprophylaktika

Atogepant 60 mg einmal täglich wurde in der ELEVATE –Studie war gut verträglich und zeigte über 12 Wochen eine signifikante und klinisch relevante Reduktion der mittleren monatlichen Migränetage im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit episodischer Migräne, die zuvor auf zwei bis vier Klassen konventioneller oraler Migräneprophylaxen nicht angesprochen hatten (62).

Atogepant bei Patienten mit chronischer Migräne und MOH

In einer Subgruppenanalyse der PROGRESS-Studie war Atogepant bei Teilnehmern mit chronischer Migräne, mit und ohne akuten Medikamentenübergebrauch, wirksam, wie die Verringerung der durchschnittlichen monatlichen Migränetage und der Tage mit akutem Medikamentengebrauch und die Verringerung des Anteils der Teilnehmer, die die Kriterien für akuten Medikamentenübergebrauch erfüllten belegen (63).

Verträglichkeit

Atogepant wurde sehr gut vertragen. Sehr selten kann es zu einer Hypersensitivitätsreaktion kommen. Weitere seltene unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind Übelkeit, Verstopfung, Müdigkeit und Appetitlosigkeit.

Zusammengefasst ist Atogepant in einer Dosis von 60 mg/Tag zur Prophylaxe der episodischen und chronischen Migräne wirksam. In einer Netzwerk Metaanalyse hatte Atogepant eine ähnliche Wirksamkeit wie die monoklonalen Antikörper gegen CGRP.

oder den CGRP-Rezeptor (41). In einer Netzwerk Metaanalyse wurden Atogepant 60 mg einmal täglich, Rimegepant 75 mg einmal jeden zweiten Tag und Placebo verglichen (64). Über die Wochen 1-12 zeigte Atogepant 60 mg im Vergleich zu Rimegepant 75 mg eine signifikant stärkere Verringerung der mittleren monatlichen Migränetage mit einem mittleren Unterschied von 1.65 Tagen. Atogepant und Rimegepant zeigten ein ähnliches Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil.

Atogepant eine therapeutische Alternative für Patienten, bei denen die oralen Migräneprophylaktika, OnabotulinumtoxinA bei chronischer Migräne sowie die monoklonalen Antikörper gegen CGRP oder den CGRP Rezeptor nicht ausreichend wirksam sind oder nicht vertragen wurden.

Atogepant bei episodischer Migräne.

Atogepant ist bei der episodischen Migräne wirksam und wird gut vertragen

Atogepant bei chronischer Migräne

Atogepant ist bei der chronischen Migräne wirksam und wird gut vertragen

Atogepant bei chronischer Migräne und MOH

Atogepant war in einer Subgruppenanalyse einer Studie bei chronischer Migräne auch bei Patientinnen und Patienten mit MOH wirksam.

Eignung von Atogepant zur Vergleichstherapie.

Atogepant steht erst seit 01.03.2025 in Deutschland zur Verfügung. Es gibt bisher keine Vergleichsstudien zu den oralen Migräneprophylaktika oder zu OnabotulinumtoxinA. Es gibt auch keine Vergleichsstudien zu den monoklonalen Antikörpern gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor. Daher eignet sich Atogepant nicht zur Vergleichstherapie.

Einsatz von Atogepant im Versorgungsalltag.

Hierzu liegen in Deutschland noch keine Informationen vor.

Referenzen

1. Holroyd KA, Penzien DB, Cordingley GE. Propranolol in the management of recurrent migraine: a meta-analytic review. *Headache*. 1991;31:333-40.
2. Silberstein SP, Goadsby PB. Migraine: preventive treatment. *Cephalalgia*. 2002;22:491-512.
3. 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.
4. Linde K, Rossnagel K. Propranolol for migraine prophylaxis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(2):CD003225.
5. Versijpt J, Deligianni C, Hussain M, Amin F, Reuter U, Sanchez-Del-Rio M, et al. European Headache Federation (EHF) critical re-appraisal and meta-analysis of oral drugs in migraine prevention - part 4: propranolol. *J Headache Pain*. 2024;25(1):119.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Deligianni CI, Sacco S, Ekizoglu E, Uluduz D, Gil-Gouveia R, MaassenVanDenBrink A, et al. European Headache Federation (EHF) critical re-appraisal and meta-analysis of oral drugs in migraine prevention-part 2: flunarizine. *J Headache Pain*. 2023;24(1):128.
11. 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.
12. Lampl C, Versijpt J, Amin FM, Deligianni CI, Gil-Gouveia R, Jassal T, et al. European Headache Federation (EHF) critical re-appraisal and meta-analysis of oral drugs in migraine prevention-part 1: amitriptyline. *J Headache Pain*. 2023;24(1):39.
13. Couch JR. Amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine and chronic daily headache. *Headache*. 2011;51(1):33-51.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
 18. Raffaelli B, García-Azorín D, Boucherie DM, Amin FM, Deligianni CI, Gil-Gouveia R, et al. European Headache Federation (EHF) critical reappraisal and meta-analysis of oral drugs in migraine prevention - part 3: topiramate. *J Headache Pain*. 2023;24(1):134.
 19. 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.
 20. 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.
 21. 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.
 22. Silberstein SD. Topiramate in Migraine Prevention: A 2016 Perspective. *Headache*. 2017;57(1):165-78.
 23. 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.
 24. Dreier JW, Bjørk MH, Alvestad S, Gissler M, Igland J, Leinonen MK, et al. Prenatal Exposure to Antiseizure Medication and Incidence of Childhood- and Adolescence-Onset Psychiatric Disorders. *JAMA Neurol*. 2023;80(6):568-77.
 25. 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.
 26. 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.
 27. 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.
 28. Sarchielli P, Messina P, Cupini LM, Tedeschi G, Di Piero V, Livrea P, et al. Sodium valproate in migraine without aura and medication overuse headache: a randomized controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24(8):1289-97.
 29. Jentink J, Loane MA, Dolk H, Barisic I, Garne E, Morris JK, et al. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med*. 2010;362(23):2185-93.
 30. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Clayton-Smith J, Combs-Cantrell DT, Cohen M, et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med*. 2009;360(16):1597-605.
 31. Turkel CC, Aurora S, Diener HC, Dodick DW, Lipton RB, Silberstein SD, et al. Treatment of chronic migraine with Botox (onabotulinumtoxinA): Development, insights, and impact. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(S1):e32600.
 32. 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.

33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. Deng H, Li GG, Nie H, Feng YY, Guo GY, Guo WL, et al. Efficacy and safety of calcitonin-gene-related peptide binding monoclonal antibodies for the preventive treatment of episodic migraine - an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. 2020;20(1):57.
39. 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.
40. 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.
41. Haghdoost F, Puleda F, Garcia-Azorin D, Huessler E-M, Messina R, Pozo-Rosich P. Evaluating the efficacy of CGRP mAbs and gepants for the preventive treatment of migraine: A systematic review and network meta-analysis of phase 3 randomised controlled trials. *Cephalalgia*. 2023;43(4):03331024231159366.
42. Mistry H, Naghdi S, Brown A, Rees S, Madan J, Grove A, et al. Preventive drug treatments for adults with chronic migraine: a systematic review with economic modelling. *Health Technol Assess*. 2024;28(63):1-329.
43. Tepper SJ, Lipton RB, Silberstein SD, Kudrow D, Ashina M, Reuter U, et al. Long-term efficacy and safety of erenumab in patients with chronic migraine and acute medication overuse: A subgroup analysis. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2023;63(6):730-42.
44. Diener HC, Rizzoli P. Chronic migraine and medication overuse. *Handb Clin Neurol*. 2023;198:187-200.
45. Alpuente A, Torres-Ferrus M, Terwindt GM. Preventive CGRP-targeted therapies for chronic migraine with and without medication-overuse headache. *Cephalalgia*. 2023;43(3):03331024221150235.
46. Tepper SJ, Dodick DW, Lanteri-Minet M, Dolezil D, Gil-Gouveia R, Lucas C, et al. Efficacy and Safety of Erenumab for Nonopioid Medication Overuse Headache in Chronic Migraine: A Phase 4, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *JAMA Neurology*. 2024;81(11):1140-9.

47. 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. *Frontiers in Neurology*. 2022;12.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. Diener H-C, Förderreuther S, Gaul C, Giese F, Hamann T, Holle-Lee D, et al. Prevention of migraine with monoclonal antibodies against CGRP or the CGRP receptor. *Neurological Research and Practice*. 2020;2(1):11.
53. Puledda F, Sacco S, Diener HC, Ashina M, Al-Khazali HM, Ashina S, et al. International Headache Society Global Practice Recommendations for Preventive Pharmacological Treatment of Migraine. *Cephalalgia*. 2024;44(9):3331024241269735.
54. 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. *Cephalalgia*. 2022;42(4-5):291-301.
55. McAllister P, Winner PK, Ailani J, Buse DC, Lipton RB, Chakhava G, et al. Eptinezumab treatment initiated during a migraine attack is associated with meaningful improvement in patient-reported outcome measures: secondary results from the randomized controlled RELIEF study. *J Headache Pain*. 2022;23(1):22.
56. 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.
57. Raffaelli B, De Icco R, Corrado M, Terhart M, Ailani J. Open-label trials for CGRP-targeted drugs in migraine prevention: A narrative review. *Cephalalgia*. 2023;43(2):03331024221137091.
58. Moore E, Bell IM, Fraley ME, Burgey CS, White RB, Li CC, et al. Pharmacologic characterization of atogepant: A potent and selective calcitonin gene-related peptide receptor antagonist. *Cephalalgia*. 2024;44(1):3331024231226186.
59. Boinpally R, Shebley M, Trugman JM. Atogepant: Mechanism of action, clinical and translational science. *Clin Transl Sci*. 2024;17(1):e13707.

60. 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.
61. Pozo-Rosich P, Ailani J, Ashina M, Goadsby PJ, Lipton RB, Reuter U, et al. Atogepant for the preventive treatment of chronic migraine (PROGRESS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;402(10404):775-85.
62. Tassorelli C, Nagy K, Pozo-Rosich P, Lanteri-Minet M, Sacco S, Nežádal T, et al. Safety and efficacy of atogepant for the preventive treatment of episodic migraine in adults for whom conventional oral preventive treatments have failed (ELEVATE): a randomised, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol*. 2024;23(4):382-92.
63. Goadsby PJ, Friedman DI, Holle-Lee D, Demarquay G, Ashina S, Sakai F, et al. Efficacy of Atogepant in Chronic Migraine With and Without Acute Medication Overuse in the Randomized, Double-Blind, Phase 3 PROGRESS Trial. *Neurology*. 2024;103(2):e209584.
64. Tassorelli C, Onishchenko K, Halker Singh RB, Duan M, Dupont-Benjamin L, Hemstock M, et al. Comparative efficacy, quality of life, safety, and tolerability of atogepant and rimegepant in migraine prevention: A matching-adjusted indirect comparison analysis. *Cephalalgia*. 2024;44(2):3331024241235156.

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2025-B-030

Verfasser	
Name der Institution	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Bundesärztekammer, Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de)
Datum der Erstellung	10. März 2025

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Die Indikation für eine medikamentöse Prophylaxe ist individuell zu stellen: Dabei sollten realistische Therapieziele und potenzielle Nebenwirkungen der Medikation gegeneinander abgewogen werden. Anhaltspunkte, die für eine medikamentöse Prophylaxe sprechen, sind ein hoher Leidensdruck, mindestens drei Attacken mit deutlicher Beeinträchtigung der Lebensqualität pro Monat oder eine Einnahme von Analgetika an zehn oder mehr Tagen pro Monat. Es wurde geschätzt, dass bei mindestens jedem vierten Patienten mit Migräne in den USA eine Indikation für eine medikamentöse Migräneprophylaxe vorliegt (1). Die medikamentöse Prophylaxe der Migräne ist jedoch häufig unbefriedigend: Bis zur Einführung monoklonaler Antikörper standen lediglich Wirkstoffe zur Verfügung, die ursprünglich für andere Indikationen entwickelt wurden und deren Nebenwirkungen und begrenzte Wirksamkeit durch eine Adhärenzrate von unter 30 % nach sechs Monaten illustriert wird (2). Es sollte zunächst ein für diese Indikation zugelassener oral einzunehmender Wirkstoff verordnet werden: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin und Topiramat (3). Auch die Wirksamkeit von Valproinsäure ist in mehreren kontrollierten Studien nachgewiesen. Valproinsäure ist off-label jedoch nur verordnungsfähig, wenn eine Behandlung mit allen anderen zugelassenen Arzneimitteln nicht wirksam war oder kontraindiziert ist und darf bei Frauen im gebärfähigen Alter wegen Teratogenität nicht eingesetzt werden. Zudem gibt es Hinweise für ein erhöhtes Risiko hinsichtlich neurologischer Entwicklungsstörungen auch bei den Nachkommen von Männern, die zum Zeitpunkt der Zeugung Valproinsäure eingenommen haben (3). Valproinsäure spielt in der Prophylaxe der Migräne daher nur noch eine marginale Rolle. Nach neuer Erkenntnis darf Topiramat bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden, wegen des Risikos von Fehlbildungen, fetalen Wachstumsbeeinträchtigungen und neurologischen Entwicklungsstörungen ebenfalls nicht angewendet werden (4). Da eine Prophylaxe überwiegend bei Frauen im gebärfähigen Alter indiziert ist, kommen in der Versorgungspraxis bei

Frauen zumeist lediglich Betablocker, Amitriptylin und Flunarizin als orale Migräneprophylaxe infrage, bei Männern auch Topiramat. Kein Medikament hat einen nachgewiesenen Vorteil hinsichtlich seiner Wirksamkeit (5, 6). Die Auswahl des Wirkstoffs richtet sich vielmehr nach den potenziellen Nebenwirkungen: Die Wahl sollte auf ein Präparat fallen, dessen typisches Nebenwirkungsprofil für den individuellen Patienten akzeptabel ist bzw. dessen weitere Indikationen therapeutisch genutzt werden können. Die Wirkung sollte mittels eines Kopfschmerzkalenders zwei bis drei Monate nach Erreichen der tolerablen Zieldosis evaluiert werden. Bei ungenügender Wirksamkeit – das heißt in der Regel, wenn die Häufigkeit der Migränetage nicht um mindestens 50 % sinkt (bei chronischer Migräne um mindestens 30 %) – oder bei Unverträglichkeit sollte auf einen anderen Wirkstoff gewechselt werden.

Bisher liegt in der EU für vier monoklonale Antikörper gegen das Calcitonin Gene-Related Petide (CGRP) bzw. den CGRP-Rezeptor eine Zulassung zur Prophylaxe von Migräne bei Erwachsenen mit mindestens vier Migränetagen pro Monat vor: Erenumab (Aimovig®), Galcanezumab (Emgality®), Fremanezumab (Ajovy®) und Eptinezumab (Vyepti®). Die Applikation erfolgt subkutan vierwöchentlich bei Erenumab und Galcanezumab. Bei Fremanezumab ist alternativ zu einer monatlichen Applikation auch eine vierteljährliche Gabe möglich. Eptinezumab wird alle zwölf Wochen intravenös verabreicht. Eine Verordnung der monoklonalen Antikörper Galcanezumab, Fremanezumab und Eptinezumab zur Migräneprophylaxe ist gemäß den Beschlüssen des G-BA bei Erwachsenen mit mindestens vier Migränetagen pro Monat möglich, die auf keine der konventionellen medikamentösen Therapien (Metoprolol bzw. Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder die diese nicht vertragen (3). Bei Patienten mit chronischer Migräne wird empfohlen, dass diese zusätzlich auf eine Therapie mit Onabotulinumtoxin A nicht angesprochen haben. Für Erenumab stellte der G-BA in einer Neubewertung auf Grundlage der HERMES-Studie einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen fest (7). Erenumab ist daher als einziger monoklonaler Antikörper ohne Vortherapie mit konventionellen Wirkstoffen zur Migräneprophylaxe zulasten der GKV verordnungsfähig (3). Eine budgetneutrale Verordnung von Erenumab im Rahmen einer bundesweiten Praxisbesonderheit ist anerkannt, wenn mindestens eine Vortherapie (Metoprolol, Propranolol, Topiramat, Amitriptylin, Flunarizin oder Onabotulinumtoxin A) nicht wirksam war bzw. nicht vertragen wurde oder Kontraindikationen gegen alle diese Wirkstoffe bestehen (3). In der Versorgungspraxis wird daher in der Regel zumindest eine konventionelle Vortherapie verordnet, bevor Erenumab eingesetzt wird. Wenn nach drei Monaten (bzw. nach sechs Monaten bei Eptinezumab) kein befriedigender Therapieeffekt vorliegt, sollte die Behandlung mit dem verwendeten monoklonalen Antikörper beendet werden. Als Therapieerfolg gilt bei der episodischen Migräne eine Reduktion der durchschnittlichen Migränetage pro Monat um mindestens 50 % im Vergleich zur Vorbehandlung über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten (3). Bei der chronischen Migräne gilt bereits eine Reduktion der durchschnittlichen Migränetage um mindestens 30 % als Therapieerfolg. Die Wirksamkeit der monoklonalen Antikörper ist im indirekten Vergleich nicht höher als jene der bisher verfügbaren Wirkstoffe zur Migräneprophylaxe (8-10). Hinsichtlich der Verträglichkeit und Adhärenz sind die monoklonalen Antikörper gegenüber bisher verfügbaren Wirkstoffen jedoch deutlich vorteilhaft (11). Daten, die einen direkten Vergleich der monoklonalen Antikörper untereinander ermöglichen, liegen nicht vor. Ein indirekter Vergleich der Wirksamkeit der monoklonalen Antikörper ist erschwert, da die Reduktion der Migränetage um mindestens 50 % als Endpunkt in den verschiedenen Zulassungsstudien auf verschiedene Arten berechnet wurde (12), Metaanalysen sprechen aber gegen relevante Unterschiede hinsichtlich der Effektstärke (13). Bisher liegt lediglich eine Studie vor, die einen monoklonalen Antikörper mit einem oralen zur Migräneprophylaxe zugelassenen Wirkstoff vergleicht: In der doppelblinden HERMES-Studie bei Patienten mit episodischer bzw. chronischer Migräne führte Erenumab zu einer stärkeren Reduktion von Migränetagen und einer geringeren Abbruchrate wegen Nebenwirkungen als Topiramat (14). Allerdings wurde das Design der Studie kritisiert, da die Studienmedikation bei Auftreten von Nebenwirkungen nicht reduziert werden konnte, die Zieldosis im Topiramat-Arm

vorgegeben war, im Erenumab-Arm dagegen individuell gewählt werden konnte und bei Abbruch der Studientherapie im Topiramat-Arm kein alternativer, zur Migräneprophylaxe zugelassener Wirkstoff eingenommen werden konnte (7). Die hohe Abbruchrate im Topiramat-Arm führte dazu, dass ein großer Anteil der Patienten, die eine Vergleichstherapie erhielten, über den längsten Zeitraum der Erhaltungsphase unbehandelt war (14). Diese Faktoren führen zu einem Bias, der den Topiramat-Arm der Studie benachteiligt. In der klinischen Praxis wird bei Unverträglichkeit eines Wirkstoffs in der Migräneprophylaxe üblicherweise auf einen anderen Wirkstoff gewechselt. Zudem ist die Dosis der Migräneprophylaxe individuell anzupassen, um die Rate an Nebenwirkungen zu minimieren. Eine Studie mit Migränepatienten sollte idealerweise eine Vergleichstherapie unter Berücksichtigung dieser Gesichtspunkte im Sinne einer „Best clinical practice“ durchführen.

Die Versorgungspraxis in Deutschland wird durch eine große Beobachtungsstudie dargestellt, die 243.471 Patienten mit Migräne einschloss, die zwischen 2008 und 2016 behandelt wurden (15). 22,3 % der Patienten erhielten mindestens ein Rezept für einen für die Migräneprophylaxe zugelassenen Wirkstoff oder Valproinsäure; bei Patienten mit komplizierter Migräne (einschließlich chronischer Migräne) war dies bei 38,0 % der Fall. Mit Abstand am häufigsten wurden Betablocker verordnet (53,8 %), vermutlich jedoch bei vielen Patienten mit internistischer Indikation und nicht primär als Migräneprophylaxe. Nur wenigen Patienten (4,0 %) wurde mehr als ein zur Migräneprophylaxe zugelassener Wirkstoff oder Valproinsäure verordnet. In einer weiteren epidemiologischen Studie nahmen nur 2,4 % der Teilnehmer in Deutschland mit mindestens fünf Migränetagen pro Monat eine medikamentöse Prophylaxe ein (16). Die OVERCOME-Studie basiert auf den Daten von über 20.000 Erwachsenen in Deutschland und Spanien, bei denen die Diagnose einer Migräne über einen internetbasierten Survey ermittelt wurde (17). Der Anteil derer, die aufgrund Häufigkeit und Schwere der Migräne für eine Prophylaxe geeignet waren, betrug 13,2 %, davon erhielten 73,9 % zum Zeitpunkt der Studie keine medikamentöse Prophylaxe. Antiepileptika wurden von 12,4 %, Antidepressiva von 15,1 % und Antihypertensiva von 14,7 % der Teilnehmer eingenommen, die für eine medikamentöse Prophylaxe geeignet waren. Allerdings wurde nicht ermittelt, ob diese Wirkstoffe explizit zur Migräneprophylaxe oder für eine andere Indikation verschrieben wurden. Eine Behandlung mit Onabotulinumtoxin A erhielten 2,4 % der Teilnehmer, bei denen eine Indikation für eine Migräneprophylaxe vorlag. Eine retrospektive Querschnittsstudie in fünf europäischen Ländern schloss in Deutschland 3955 Patienten mit Migräne ein, von denen 29,3 % einen hohen Grad von Beeinträchtigung infolge Migräne hatten (18). Eine Behandlung mit Betablockern erfolgte bei 2,8 % der Teilnehmer, 7,4 % erhielten Antiepileptika, 0 % Onabotulinumtoxin A und 3,1 % monoklonale Antikörper.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o. g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Eine Sonderstellung nimmt die medikamentöse Prophylaxe der chronischen Migräne ein, für die neben den vier in der EU zugelassenen monoklonalen Antikörpern lediglich Topiramat und Botulinumtoxin zugelassen sind. Für andere bei der episodischen Migräne nachweisbar wirksame Migräneprophylaktika ist die Studienlage hinsichtlich der chronischen Migräne unzureichend (3).

Referenzliste:

1. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 2007; 68(5):343–9. doi: 10.1212/01.wnl.0000252808.97649.21.
2. 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. doi: 10.1177/0333102414547138.
3. Diener H.-C., Förderreuther S, Kropp P. et al. Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne; S1-Leitlinie; DGN und DMKG 2022, In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Verfügbar unter: <https://dgn.org/leitlinie/therapie-der-migraneattacke-und-prophylaxe-der-migrane-2022>.
4. Zulassungsinhaber von Topiramat-haltigen Arzneimitteln: Topiramat: Neue Beschränkungen zur Verhinderung einer Exposition während der Schwangerschaft; Rote-Hand-Brief; 2.11.2023.
5. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Valproate (valproic acid or sodium valproate or a combination of the two) for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2013(6):CD010611. doi: 10.1002/14651858.CD010611.
6. 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. doi: 10.1371/journal.pone.0130733.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Erenumab (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse; Berlin, 21.10.2021: Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7950/2021-10-21_AM-RL-XII_Erenumab_D-669_TrG.pdf.
8. Diener H-C. CGRP antibodies for migraine prevention - new kids on the block. *Nat Rev Neurol* 2019; 15(3):129–30. doi: 10.1038/s41582-019-0139-7.
9. 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. doi: 10.1111/head.13583.
10. 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. doi: 10.1007/s40263-021-00834-9.
11. Varnado OJ, Manjelievskaia 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. doi: 10.2147/PPA.S346660.
12. Tfelt-Hansen P, Diener H-C, Steiner TJ. Problematic presentation and use of efficacy measures in current trials of CGRP monoclonal antibodies for episodic migraine prevention: A mini-review. *Cephalalgia* 2020; 40(1):122–6. doi: 10.1177/0333102419877663.
13. Haghdoost F, Puleda F, Garcia-Azorin D, Huessler E-M, Messina R, Pozo-Rosich P. Evaluating the efficacy of CGRP mAbs and gepants for the preventive treatment of migraine: A systematic review and network meta-analysis of phase 3 randomised controlled trials. *Cephalalgia* 2023; 43(4):3331024231159366. doi: 10.1177/03331024231159366.

14. 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* 2022; 42(2):108–18. doi: 10.1177/03331024211053571.
15. Roessler T, Zschocke J, Roehrig A, Friedrichs M, Friedel H, Katsarava Z. Administrative prevalence and incidence, characteristics and prescription patterns of patients with migraine in Germany: a retrospective claims data analysis. *J Headache Pain* 2020; 21(1):85. doi: 10.1186/s10194-020-01154-x.
16. Katsarava Z, Mania M, Lampl C, Herberhold J, Steiner TJ. Poor medical care for people with migraine in Europe - evidence from the Eurolight study. *J Headache Pain* 2018; 19(1):10. doi: 10.1186/s10194-018-0839-1.
17. Pascual J, Panni T, Dell'Agnello G, Gonderten S, Novick D, Evers S. Preventive treatment patterns and treatment satisfaction in migraine: results of the OVERCOME (EU) study. *J Headache Pain* 2023; 24(1):88. doi: 10.1186/s10194-023-01623-z.
18. Coppola G, Brown JD, Mercadante AR et al. The epidemiology and unmet need of migraine in five European countries: results from the national health and wellness survey. *BMC Public Health* 2025 Jan 21;25(1):254. Doi: 10.1186/s12889-024-21244-8.