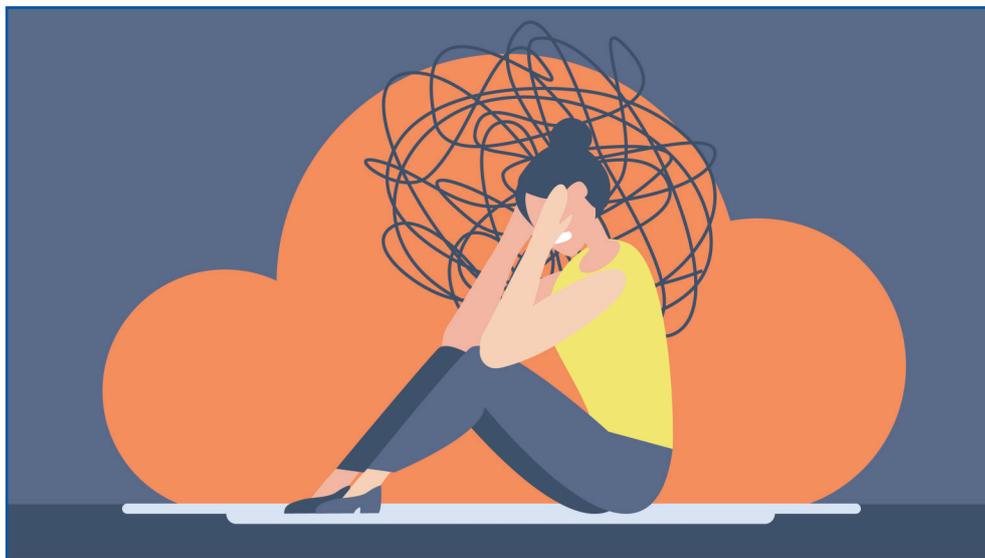


# Migräneprophylaxe in Deutschland: Diskrepanz zwischen Bedarf und Therapie

Laut der „Global Burden of Disease Study“ (1) ist die Migräne noch vor dem Schlaganfall die führende neurologische Ursache für verlorene Lebensjahre (gemessen als DALYs = Disability-Adjusted-Life-Years) und die häufigste Ursache für eine Behinderung bei unter 50-Jährigen (2). Die optimale Behandlung von Migräne hat daher einen sehr hohen Stellenwert. Die Indikation für eine medikamentöse Prophylaxe der Migräne 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 (3). 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 (4).



© AdobeStock | Yurii

Zur Prophylaxe sollte zunächst ein für diese Indikation zugelassener oral einzunehmender Wirkstoff verordnet werden: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin und Topiramamat (5). 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 (5). Valproinsäure spielt in der Prophylaxe der Migräne daher nur noch eine marginale Rolle. Nach neuer Erkenntnis darf Topiramamat bei Frauen im

von Brevern, M.

## Literatur

- 1 GBD 2021 Nervous System Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of disorders affecting the nervous system, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Neurol* 2024; 23(4):344-381. doi: 10.1016/S1474-4422(24)00038-3.
- 2 Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T, Jensen R, Katsarava Z. Migraine is first cause of disability in under 50s: will health politicians now take notice? *J Headache Pain* 2018; 19(1):17. doi: 10.1186/s10194-018-0846-2.
- 3 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.
- 4 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.

- 5 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-migraeneattacke-und-prophylaxe-der-migraene-2022>.

gebärfähigen Alter, die keine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden, wegen des Risikos von Fehlbildungen, fetalen Wachstumsbeeinträchtigungen und neurologischen Entwicklungsstörungen ebenfalls nicht angewendet werden (6). 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 (7, 8). 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 Peptide (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 (Vypti). 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 (5). 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 (9). Erenumab ist daher als einziger monoklonaler Antikörper ohne Vortherapie mit konventionellen Wirkstoffen zur Migräneprophylaxe zulasten der GKV verordnungsfähig (5). 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 (5). In der Versorgungspraxis wird daher in der Regel zumindest eine konventionelle, orale 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 (5). Bei der chronischen Migräne gilt bereits eine Reduktion der durchschnittlichen Migränetage um mindestens 30 % als The-

6 Zulassungsinhaber von Topiramat-haltigen Arzneimitteln. Topiramat: Neue Beschränkungen zur Verhinderung einer Exposition während der Schwangerschaft; Rote-Hand-Brief; 2.11.2023.

7 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.

8 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.

9 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](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7950/2021-10-21_AM-RL-XII_Erenumab_D-669_TrG.pdf).

rapieerfolg. Die Wirksamkeit der monoklonalen Antikörper ist im indirekten Vergleich nicht höher als jene der bisher verfügbaren Wirkstoffe zur Migräneprophylaxe (10-12). Hinsichtlich der Verträglichkeit und Adhärenz sind die monoklonalen Antikörper gegenüber bisher verfügbaren Wirkstoffen jedoch deutlich vorteilhaft (13). 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 (14). Metaanalysen sprechen gegen relevante Unterschiede hinsichtlich der Effektstärke (15). 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 aufgrund von Nebenwirkungen im Vergleich zu Topiramaten (16). 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 (9). 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 (16). Diese Faktoren führen zu einem Bias, der den Topiramat-Arm der Studie benachteiligt.

Gepante sind eine neue Wirkstoffgruppe, die ebenfalls den CGRP-Rezeptor blockieren. Es handelt sich um sogenannte „Small molecules“, die oral eingenommen werden können. In Deutschland ist bisher als erstes Gepant Atogepant (Aquipta) seit März 2025 verfügbar, das zur Prophylaxe bei mindestens vier Migränetagen pro Monat zugelassen ist und täglich einmal eingenommen wird. Ähnlich wie die monoklonalen CGRP-Antikörper zeichnen sich Gepante durch eine geringe Rate an unerwünschten Arzneimittelwirkungen aus (17). Aus wirtschaftlichen Gründen und da unerwünschte Langzeitwirkungen noch nicht absehbar sind, sollten jedoch zunächst die klassischen oralen Wirkstoffe zur Migräneprophylaxe verwendet werden, bevor im Fall von Unwirksamkeit bzw. intolerablen Arzneimittelwirkungen Atogepant verordnet wird. Aufgrund pathophysiologischer Überlegungen sollten Gepante ebenso wie monoklonale CGRP-Antikörper nicht bei Patienten mit vaskulären Erkrankungen eingesetzt werden (5).

### Medikamentöse Prophylaxe der chronischen Migräne

Ein Kopfschmerz, der über mehr als drei Monate an 15 oder mehr Tagen/Monat auftritt und der an mindestens acht Tagen/Monat die Merkmale eines Migränekopfschmerzes aufweist, wird als chronische Migräne bezeichnet. Die medikamentöse Prophylaxe der chronischen Migräne nimmt eine Sonderstellung ein: Neben den vier in der EU zugelassenen monoklonalen Antikörpern und Atogepant sind lediglich Topiramaten und Onabotulinumtoxin A für diese Indikation zugelassen. Für andere bei episodischer Migräne nachweislich wirksame Prophylaktika ist die Evidenzlage bei chronischer Migräne bislang unzureichend (5).

- 10 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.
- 11 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.
- 12 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.
- 13 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.
- 14 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.
- 15 Haghdoost F, Puledda 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.
- 16 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.
- 17 Shaukat A, Shakeel L, Riaz R, Ashraf S, Akilimali A. The efficacy and safety of Atogepant for migraine prophylaxis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Neurol* 2025; 25(1):326. doi: 10.1186/s12883-025-04350-x.

## Nichtmedikamentöse Prophylaxe

Zur Prophylaxe von Migräne sind neben der Pharmakotherapie auch diverse nichtmedikamentöse Verfahren und Maßnahmen indiziert, insbesondere Entspannungstechniken (z. B. progressive Muskelrelaxation), Ausdauertraining, kognitive Verhaltenstherapie, eine Umstellung der Ernährung und regelmäßige und ausreichende Schlafphasen (5). Bei moderater Migränehäufigkeit kann zunächst mit nichtmedikamentösen Maßnahmen begonnen werden und deren Wirksamkeit zunächst mittels Kopfschmerztagebuch evaluiert werden, bevor gegebenenfalls zusätzlich eine medikamentöse Behandlung begonnen wird.

## Versorgungspraxis in Deutschland

Die Versorgungspraxis in Deutschland wird durch eine große Beobachtungsstudie dargestellt, die 243.471 Patienten mit Migräne einschloss, die zwischen 2008 und 2016 behandelt wurden (18). 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 lediglich 2,4 % der Teilnehmer in Deutschland mit mindestens fünf Migränetaggen pro Monat eine medikamentöse Prophylaxe ein (19). 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 (20). 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 (21). Eine Behandlung mit Betablockern erfolgte bei 2,8 % der Teilnehmer, 7,4 % erhielten Antiepileptika, 0 % Onabotulinumtoxin A und 3,1 % monoklonale Antikörper. Zusammenfassend sprechen diese Daten für eine erhebliche Unterversorgung der Migräne in Deutschland.

## Interessenkonflikte

Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

- 18 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.
- 19 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.
- 20 Pascual J, Panni T, Dell'Agnello G, Conderden 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.
- 21 Coppola G, Brown JD, Mercadante AR, Drakeley S, Sternbach N, Jenkins A 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; 25(1):254. doi: 10.1186/s12889-024-21244-8.

PD Dr. med. Michael von Brevorn