

Bewertung der
Expertengruppe Off-Label Use nach § 35c Abs. 1 SGB V
zur Anwendung von Valproinsäure zur Migräneprophylaxe von Erwachsenen

Addendum 3 (Stand 08.11.2021)

Die Expertengruppe Off-Label hat im Jahr 2008 Valproinsäure zur Migräneprophylaxe von Erwachsenen ab 18 Jahren empfohlen, wenn eine Behandlung mit anderen, dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist. Im Jahr 2015 erfolgte eine erneute Literaturrecherche mit demselben Algorithmus, wobei sich keine neuen Evidenzen hinsichtlich der Wirksamkeit und der Anwendung von Valproinsäure in der Migräneprophylaxe bei Erwachsenen fanden, weshalb die Expertengruppe in ihrem Addendum 1 an der Bewertung festhielt. Bei erneuten Literaturrecherchen am 16.05.2017 und 19.02.2019 fand sich zur Migräneprophylaxe von Erwachsenen eine neue Studie, die gegen Placebo (und Levetiracetam) verglichen. In ihrem Addendum 2 vom 19.02.2019 hielt die Expertengruppe bezüglich der Wirksamkeit an ihrer Empfehlung fest.

Vor dem Hintergrund des Positionspapiers der Coordination Group on Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human (CMDh) vom 27.03.2018, wonach Valproinsäure wegen des hohen teratogenen Risikos und der Tatsache, dass Kinder von Müttern, die während der Schwangerschaft mit Valproinsäure behandelt wurden, intellektuelle Entwicklungsverzögerungen und Defizite erleiden, in der Schwangerschaft nicht mehr zur Behandlung der Migräne oder bipolarer Störungen angewendet werden darf, empfahl die Expertengruppe im Addendum 2 vom 19.02.2019, Valproinsäure nicht mehr zur Migräneprophylaxe bei Mädchen und Frauen im gebärfähigem Alter anzuwenden. Eine Ausnahme sei möglich, wenn die Verschreibung, Aufklärung und Überwachung der Patientinnen in von der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft e.V. (DMKG) zertifizierten Kopfschmerzpraxen und –ambulanzen erfolge, wodurch sichergestellt werden könne, dass weniger risikobehaftete Alternativen zur Prophylaxe bekannt seien und angemessen erwogen würden. Nach damaligem Stand (Wentzell et al. 2018) erfolgten 5,6% der Verschreibungen bei Frauen und Mädchen im gebärfähigen Alter in der Indikation Migräneprophylaxe.

Der Empfehlung, die Verordnung auf DMKG-zertifizierte Kopfschmerzpraxen und –ambulanzen zu beschränken, konnte der G-BA in seinem Beschluss vom 20. März 2020 nicht folgen, weil die in der Arzneimittelrichtlinie verwendeten Anforderungen an die Verordnerin bzw. den Verordner sich einheitlich nach den Facharzt- und Schwerpunktbezeichnungen der (Muster-) Weiterbildungsordnung der Bundesärztekammer richten. Bei der Zertifizierung der DMKG handele es sich nicht um eine solche anerkannte Bezeichnung. Vielmehr wurde durch die Formulierung „Die Verordnung und Überwachung der Therapie darf nur durch Fachärztinnen und Fachärzte für Nervenheilkunde, für Neurologie und/oder Psychiatrie oder für Psychiatrie und Psychotherapie erfolgen“ zusätzlich konkretisiert, dass sowohl die Erst- und Folgeverordnung(en) als auch die Überwachung der Therapie nur durch diese Facharztgruppen erfolgen darf.

Im Ergebnis ging damals und bis zum heutigen Tage die Empfehlung der Expertengruppe wie auch der Beschluss des G-BA (Verbleib in der Anlage VI (Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use)) der Arzneimittelrichtlinie) ins Leere, weil (Stand 18.08.2021) kein pharmazeutischer Unternehmer eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers) abgegeben hat. Faktisch kann also kein einziges Valproinsäure-haltiges Fertigarzneimittel zur Migräneprophylaxe von Erwachsenen zu Lasten der GKV verordnet werden.

Ergebnisse der aktualisierten Literaturrecherche

Bei erneuter Literaturrecherche am 13.08.2021 in der Zeit ab 2018 fanden sich sieben (7) neue Referenzen. Die Metaanalyse von Jackson et al. (2019) berücksichtigte u.a. 4 Studien mit Vergleich gegen Valproinsäure aus der Zeit vor 2004, was also keine neuen Erkenntnisse liefern kann. Letzteres gilt auch für Dakhale et al. (2019), Hesami et al. (2018) sowie Khani et al. (2021), insbesondere, weil Placebo-Kontrollen fehlen. Die Metaanalyse von Tsaousi et al. (2020) enthält keine bisher unberücksichtigten Placebo-kontrollierten Studien zu Valproinsäure. Die Metaanalyse von Cui et al. (2020) bestätigt die Wirksamkeit von Valproinsäure gegenüber Placebo, enthält aber keine Studien, die in der Bewertung der Experten-gruppe nicht schon gewürdigt worden wären. Im Ergebnis kann sich an der Bewertung der Wirksamkeit von Valproinsäure in der Migräneprophylaxe Erwachsener also nichts ändern.

Andrade (2018) gibt eine umfassende Übersicht zu teratogenen Wirkungen und Entwicklungsstörungen nach Exposition gegen Valproinsäure in der Schwangerschaft und regulatorische Maßnahmen internationaler und nationaler Behörden zum Schutz ungeborener Kinder.

Fazit

Es gibt keine neuen Evidenzen, die Wirksamkeit von Valproinsäure in der Migräneprophylaxe Erwachsener bleibt also unangefochten. Vor dem Hintergrund der teratogenen Wirkungen und Entwicklungsstörungen nach Exposition gegen Valproinsäure in der Schwangerschaft, der – nachvollziehbaren - Unmöglichkeit auf Seiten des G-BA, die im Addendum 2 vorgeschlagenen Restriktionen bzgl. Verordnern umzusetzen, und des epidemiologischen Befundes, dass in Deutschland 14,8 % der Frauen (gegenüber 6,0 % der Männer) die kompletten Kriterien für Migräne erfüllen und dies insbesondere im empfängnisfähigen Alter (Porst et al. 2020), empfiehlt die Expertengruppe, den Off-Label Use von Valproinsäure in der Migräneprophylaxe bei Frauen im empfängnisfähigen Alter auszuschließen. Ansonsten hat die Empfehlung der Expertengruppe aus dem Jahr 2008 Bestand.

Literatur

Chittaranjan Andrade . Valproate in Pregnancy: Recent Research and Regulatory Responses. J Clin Psychiatry May/Jun 2018;79(3):18f12351.
doi: 10.4088/JCP.18f12351.

X-Y Cui , S-M Sun, J Liu, Q-Y Wu, J-F Zhang, X Li. The efficacy and safety of valproate medications for migraine in adults: a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020 May;24(10):5734-5741. doi:10.26355/eurrev_202005_21365.

Ganesh N Dakhale , Vikas Sohanlal Sharma , Manish N Thakre , Mrunalini Kalikar. Low-dose sodium valproate versus low-dose propranolol in prophylaxis of common migraine headache: A randomized, prospective, parallel, open-label study. *Indian J Pharmacol* Jul-Aug 2019;51(4):255-262. doi: 10.4103/ijp.IJP_457_18.

Omid Hesami, Mohammad Sistanizad, Elnaz Asadollahzade, Mohammad-Sadegh Johari, Nahid Beladi-Moghadam, Homa Mazhabdar-Ghashghai. Comparing the Effects of Atorvastatin With Sodium Valproate (Divalproex) on Frequency and Intensity of Frequent Migraine Headaches: A Double-blind Randomized Controlled Study. *Clin Neuropharmacol* May/Jun 2018;41(3):94-97. doi:10.1097/WNF.0000000000000280.

Jeffrey L Jackson ¹ , Akira Kuriyama ² , Yachiyo Kuwatsuka ³ , Sarah Nickoloff ¹ , Derek Storch ¹ , Wilkins Jackson ⁴ , Zhi-Jiang Zhang ⁵ , Yasuaki Hayashino ⁶. Beta-blockers for the prevention of headache in adults, a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2019 Mar 20;14(3):e0212785. doi: 10.1371/journal.pone.0212785

Samira Khani, Seyed Amir Hejazi, Mehdi Yaghoubi, Ehsan Sharifipour. Comparative study of magnesium, sodium valproate, and concurrent magnesium-sodium valproate therapy in the prevention of migraine headaches: a randomized controlled double-blind trial. *J Headache Pain* 2021 Apr 7;22(1):21. doi: 10.1186/s10194-021-01234-6.

Michael Porst, Annelene Wengler, Janko Leddin, Hannelore Neuhauser, Zaza Katsarava, Elena von der Lippe, Aline Anton, Thomas Ziese, Alexander Rommel, für die BURDEN 2020 study group. Migräne und Spannungskopfschmerz in Deutschland. Prävalenz und Erkrankungsschwere im Rahmen der Krankheitslast-Studie BURDEN 2020. *Journal of Health Monitoring* · 2020 5(S6)
DOI 10.25646/6988.2 Robert Koch-Institut, Berlin
https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsJ/JoHM_S6_2020_Migraene_Spannungskopfschmerz.pdf?__blob=publicationFile

Georgia Tsaousi, Chryssa Pourzitaki, Spyridon Sifafis, Athanassios Kyrgidis, Vasilios Grosomanidis, Dimitrios Kouvelas, Georgios Papazisis. Levetiracetam as preventive treatment in adults with migraine: an up-to-date systematic review and quantitative meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2020 Feb;76(2):161-174. doi: 10.1007/s00228-019-02790-2. Epub 2019 Nov 25.

Wentzell N, Haug U, Schink T, Engel S, Liebentraut J, Linder R, et al. [Prescribing valproate to girls and women of childbearing age in Germany : Analysis of trends based on claims data]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2018;61(8):1022-9.