

MIGRÄNETHERAPIE MIT ANTIKÖRPERN GEGEN *CALCITONIN GENE-RELATED PEPTIDE* UND DESSEN REZEPTOR

Prof. Dr. med. Dr. phil. Stefan Evers

Klinik für Neurologie, Krankenhaus Lindenbrunn, Coppenbrügge,
Medizinische Fakultät Universität Münster

VNR: 2760909014186530010 | Gültigkeit: 03.02.2025 – 03.02.2026

1 EINLEITUNG

Migräne ist eine häufige neurologische Erkrankung mit starken Schmerzen und Begleitsymptomen, die den (Arbeits-)Alltag und das Familienleben Betroffener beeinträchtigt und zu hoher sozioökonomischer Belastung führt. Die Erkrankung kann zudem mit Begleiterkrankungen wie Depression und Herz-Kreislauf-Erkrankungen einhergehen. Migräne ist weltweit und in Deutschland mit einer hohen Prävalenz verbunden [Bron et al. 2021, Porst et al. 2020] und gilt als zweitstärkste globale Ursache für ein Leben mit Behinderung [Steiner et al. 2020].

Eine kurative Therapie ist nicht verfügbar, jedoch steht den Betroffenen eine Vielzahl von Therapieoptionen einschließlich präventiver Behandlungsformen zur Verfügung [Diener et al. 2022]. Obwohl Migränpatienten häufig eine hohe Anzahl von Migränetagen

pro Monat (*Monthly Migraine Days*, MMD) haben, findet oftmals nur eine unzureichende Nutzung präventiver Therapien statt. Ein wichtiger Faktor ist dabei die Verträglichkeit unspezifischer oraler Prophylaktika, die oft als unbefriedigend empfunden wird und sich folglich negativ auf die Therapietreue auswirken kann [Kawata et al. 2021]. Seit 2018 sind nebenwirkungsarme präventive Antikörper-(AK-)Therapien verfügbar, die spezifisch die Aktivität von *Calcitonin Gene-Related Peptide* (CGRP) bzw. von dessen Rezeptor (CGRP-R) blockieren und so zu einer Migräneprophylaxe führen.

Die vorliegende Fortbildung gibt einen Überblick über die in Deutschland zugelassenen AK-Therapien zur Migräneprophylaxe, die an CGRP oder CGRP-R binden, sowie deren Wirkweisen und Sicherheitsprofile.

2 EPIDEMIOLOGIE UND SYMPTOMATIK DER MIGRÄNE

2.1 PRÄVALENZ

Die Ein-Jahres-Prävalenz der Migräne in Deutschland wird auf 15 % bei Frauen und 6 % bei Männern ge-

schätzt [Porst et al. 2020]. Dabei ist die Prävalenz zwischen dem 20. und dem 50. Lebensjahr am höchsten, wobei in dieser Lebensphase Frauen bis zu dreimal häufiger betroffen sind als Männer [Diener et al. 2022].

2.2 SYMPTOMATIK

Die Symptome der Migräne können von Person zu Person und von Migräneanfall zu Migräneanfall variieren. Zudem kann die Migräne mit oder ohne Aura auftreten. In **Tabelle 1** sind die formalen Kriterien der ICHD¹-3-Klassifikation der Migräne aufgeführt. Zu den charakteristischen Merkmalen der Migräne zählen [Diener et al. 2022, IHS 2018, Riesco et al. 2016]:

- Attacken mit heftigen, häufig einseitigen pulsierend-pochenden Kopfschmerzen; Zunahme der Intensität bei körperlicher Betätigung; Variation der Intensität bei verschiedenen Attacken möglich; Dauer (unbehandelt) zwischen 4 und 72 Stunden
- Holokranielle Kopfschmerzen bei ca. einem Drittel der Patienten
- Begleitet werden die Attacken von:
 - Appetitlosigkeit (fast immer)
 - Übelkeit (80 %), Erbrechen (40 – 50 %)
 - Lichtscheu (60 %), Lärmempfindlichkeit (50 %) und Überempfindlichkeit gegenüber bestimmten Gerüchen (10 %)
 - Zeichen der Aktivierung des Parasympathikus (bei bis zu 82 % der Patienten, insbesondere leichtes Augentränen)
- Bei einseitigen Kopfschmerzen: Wechsel der Seite (innerhalb einer Attacke oder bei verschiedenen Attacken) möglich

Tabelle 1: Klassifikation der Migräne (ICHD-3); modifiziert nach [International Headache Society 2021].

Diagnostische Kriterien bei Migräne ohne Aura	
A	Mindestens fünf Attacken, welche die Kriterien B bis D erfüllen
B	Kopfschmerzattacken, die (unbehandelt oder erfolglos behandelt) 4 bis 72 Stunden anhalten
C	Der Kopfschmerz weist mindestens zwei der folgenden vier Charakteristika auf: 1. einseitige Lokalisation 2. pulsierender Charakter 3. mittlere oder starke Schmerzintensität 4. Verstärkung durch körperliche Routineaktivitäten (z. B. Gehen oder Treppensteigen) oder führt zu deren Vermeidung
D	Während des Kopfschmerzes besteht mindestens eines: 1. Übelkeit und/oder Erbrechen 2. Photophobie und Phonophobie
E	Nicht besser erklärt durch eine andere ICHD-3-Diagnose
Diagnostische Kriterien bei Migräne mit typischer Aura*	
A	Die Attacken erfüllen die Kriterien für eine Migräne mit Aura und Kriterium B unten.
B	Aura mit den beiden folgenden Merkmalen: 1. vollständig reversible visuelle Symptome, Sensibilitätsstörungen und/oder Symptome rund um Sprechen/Sprache 2. keine motorischen, Hirnstamm- oder retinalen Symptome
Migräne mit typischer Aura mit Kopfschmerz	
A	Die Attacken erfüllen die Kriterien für eine Migräne mit typischer Aura und Kriterium B unten.
B	Die Aura tritt in Begleitung von Kopfschmerz mit oder ohne Migränecharakteristik auf oder dieser folgt ihr innerhalb von 60 Minuten.
Migräne mit typischer Aura ohne Kopfschmerz	
A	Die Attacken erfüllen die Kriterien für eine Migräne mit typischer Aura und Kriterium B unten.
B	Die Aura tritt nicht in Begleitung von Kopfschmerz auf und es folgt ihr auch innerhalb von 60 Minuten kein solcher.

*Die Klassifikation weiterer Formen der Migräne mit Aura ist unter <https://ichd-3.org/de/1-migrane/1-2-migraene-mit-aura/> einsehbar [International Headache Society 2021].

¹ICHD: Internationale Klassifikation von Kopfschmerzkrankungen (*International Classification of Headache Disorders*)

3 AKTUELLE VERSORGUNGSSITUATION DER PATIENTEN MIT MIGRÄNEPROPHYLAXE IN DEUTSCHLAND

Ziel der medikamentösen Prophylaxe ist neben der Reduktion von Häufigkeit, Schwere und Dauer der Migräneattacken auch die Kopfschmerzprophylaxe bei Übergebrauch von Akutmedikation, wobei für alle Parameter eine Reduktion um $\geq 50\%$ angestrebt wird.

Die Indikation für eine medikamentöse Migräneprophylaxe besteht gemäß aktueller S1-Leitlinie [Diener et al. 2022] unter anderem bei:

- besonderem Leidensdruck, Einschränkung der Lebensqualität und Risiko eines Medikamentenübergebrauchs,
- ≥ 3 MMD und/oder Migräneattacken, die regelmäßig länger als 72 Stunden anhalten, und
- Nichtansprechen oder Intoleranz gegenüber empfohlenen Akuttherapien.

3.1 UNTERVERSORGUNG MIT BESTEHENDER MIGRÄNEPROPHYLAXE

Die Nutzung von bisherigen Präventivbehandlungen ist unzureichend. Gemäß Studiendaten sind 70,1 % der Patienten naiv für eine Migräneprophylaxe trotz durchschnittlich ≥ 9 MMD [Kawata et al. 2021]. Bei Anwendung bisher verfügbarer Migräneprophylaxe (beispielsweise Antidepressiva, Antiepileptika, Beta-blocker oder Onabotulinumtoxin A) sind die Adhärenz und Persistenz bei einem großen Teil der Patienten aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen sowie mangelnder Wirksamkeit nur niedrig [Berger et al. 2012, Diener et al. 2022, Kawata et al. 2021, Pascual et al. 2023]. So war in einer Auswertung der Krankenversicherungsdaten von 4.634 Patienten ein Großteil der Patienten nicht adhärenz, wobei kaum Unterschiede zwischen den Substanzklassen der bisher verfügbaren Prophylaktika bestanden: Am Ende des Beobachtungszeitraums waren 73,4 % der Patienten mit Antidepressiva zur Prophylaxe nicht adhärenz sowie 70,2 % der Patienten mit Antiepileptika und 67,6 % der Patienten mit Betablockern [Berger et al. 2012]. In einer Observationsstudie wurden als Hauptgründe für einen Behandlungsabbruch bzw.

eine Reduktion der Dosis oder der Dosierungsfrequenz die Vermeidung von Nebenwirkungen sowie der Eindruck mangelnder Wirksamkeit angegeben [Kawata et al. 2021].

3.2 ÜBERGEBRAUCH VON AKUTMEDIKATION

Die Prävalenz von Kopfschmerzen durch Übergebrauch von Akutmedikation liegt in Deutschland zwischen 0,7 und 1,0 % der Bevölkerung. Dies entspricht 25 bis 50 % aller Patienten mit chronischen Kopfschmerzen [Diener et al. 2018].

Gemäß den Daten einer großangelegten amerikanischen Studie sind ca. 15 % der befragten Migränpatienten (N = 13.649) von einem Übergebrauch an Akutmedikation betroffen [Schwedt et al. 2018]. Eine höhere Wahrscheinlichkeit für Übergebrauch an Akutmedikation besteht unter anderem mit [Diener et al. 2018, Schwedt et al. 2018]:

- steigendem Alter bis 50 Jahre (Altersgipfel im 5. Lebensjahrzehnt),
- weiblichem Geschlecht (Geschlechterverhältnis 4:1),
- dem Heiratsstatus (verheiratet),
- Rauchen,
- psychischen Symptomen,
- kutaner Allodynie,
- metabolischem Syndrom,
- Bewegungsmangel,
- größerer Schwere der Migränesymptome und
- höherer Schmerzintensität.

Die übermäßige Einnahme von Akutmedikamenten ist ein Risikofaktor für eine Chronifizierung der Migräne (**s. auch Kapitel 4**) [May und Schulte 2016] und eine Beendigung des Übergebrauchs sollte angestrebt werden. In der Regel besteht die Behandlung von Kopfschmerzen bedingt durch Medikamentenübergebrauch aus einer abrupten Entzugstherapie und der anschließenden Einleitung einer geeigneten präventiven Therapie [Evers und Marziniak 2010].

4 CHRONISCHE MIGRÄNE

Chronische Migräne (CM) ist gemäß des *Headache Classification Committee der International Headache Society (IHS)* definiert als ≥ 15 Tage mit Kopfschmerzen und ≥ 8 MMD über wenigstens drei Monate [IHS 2018]. Die CM weist Parallelen zu chronischem Schmerz auf, unterscheidet sich jedoch in einem zentralen Punkt: CM behält eine Zyklizität mit migränefreien Tagen bei, während schmerzfreie Tage bei Menschen mit anderen chronischen Schmerzen selten sind [Edvinsson et al. 2019].

4.1 CHRONIFIZIERUNG DER MIGRÄNE

CM hat einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität und die sozioökonomische Funktionsfähigkeit der Betroffenen. Sie betrifft 1,0 bis 2,2 % der Allgemeinbevölkerung und ca. 8 % der Migränepatienten. Eine CM entwickelt sich aus episodischer Migräne

(EM), wobei die jährliche Konversionsrate bei etwa 3 % liegt. Allerdings ist CM potenziell reversibel: Bei ca. 26 % der CM-Patienten tritt innerhalb von zwei Jahren eine Remission ein [May und Schulte 2016, Rattanawong et al. 2022].

Die wichtigsten (veränderbaren) Risikofaktoren für CM sind [May und Schulte 2016, Rattanawong et al. 2022]:

- eine übermäßige Einnahme von Akutmedikamenten gegen Migräne,
- eine unwirksame Akutbehandlung,
- komorbide Schmerzsyndrome,
- Übergewicht,
- Depression,
- belastende Lebensereignisse (z. B. Scheidung, Todesfall),
- Alter,
- weibliches Geschlecht und
- niedriger Bildungsstatus (**Abbildung 1**).

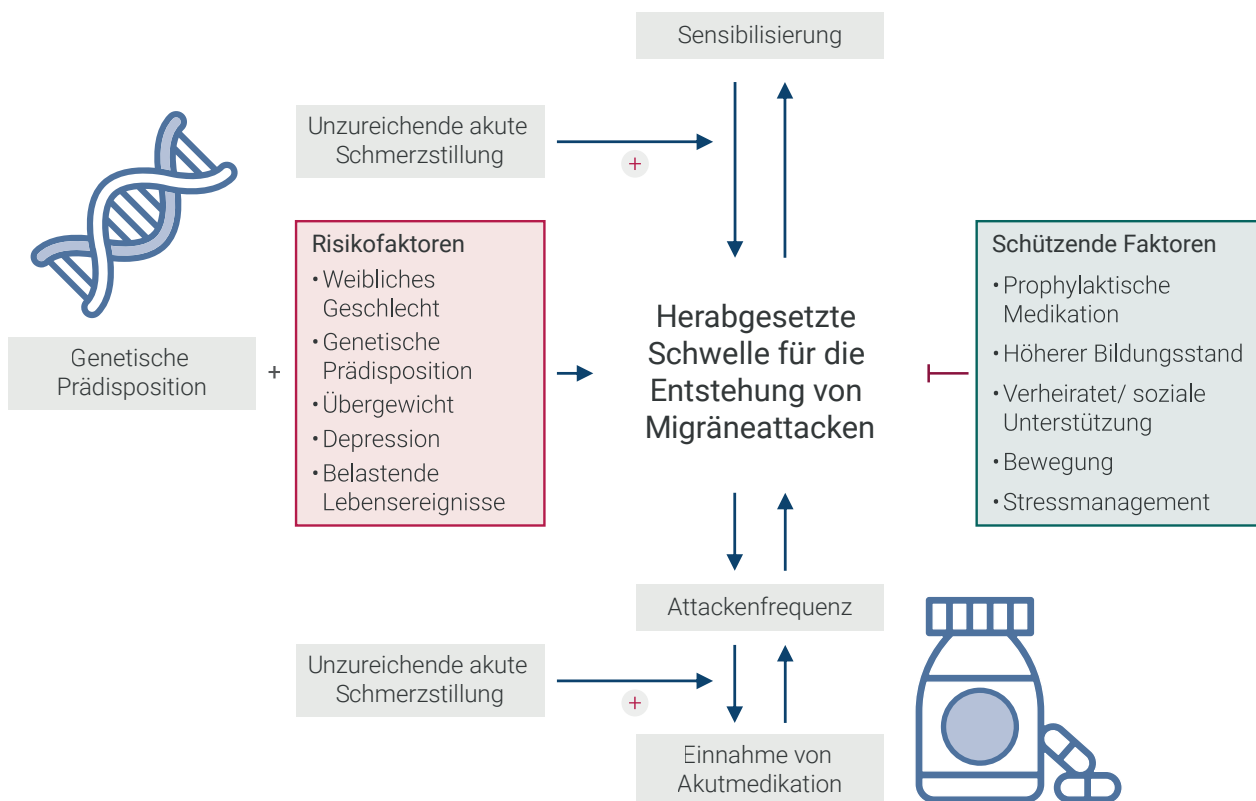


Abbildung 1: Die Chronifizierung der Migräne ist multifaktoriell; modifiziert nach [May und Schulte 2016].

Prädisponierende Faktoren in Verbindung mit häufigen Kopfschmerzen senken die Schwelle für Migräneanfälle und erhöhen im Zusammenspiel mit weiteren Triggerfaktoren (z. B. Stress, hormonelle Veränderungen, Änderungen im Schlafrhythmus) das Risiko einer CM [May und Schulte 2016]. Die Vorbeugung der Chronifizierung ist entscheidend und erfordert eine angemessene Behandlung der einzelnen Migräneanfälle, die frühzeitige Einnahme von prophylaktischen Medikamenten sowie die Vermeidung einer Überdosierung von Schmerzmitteln [May und Schulte 2016].

4.2 NUTZEN DES FRÜHEN EINSATZES VON MIGRÄNEPROPHYLAXE ZUR VORBEUGUNG VON CHRONIFIZIERUNG

Monoklonale Anti-CGRP-(Rezeptor-)AK (Anti-CGRP-mAK) zur Migräneprophylaxe zeigten in klinischen Studien einen schnellen Wirkeintritt und klinisch relevante Vorteile bereits in der ersten Behandlungswoche. Somit konnten Migränapatienten von einem frühen Beginn der präventiven Therapie profitieren [Gottschalk et al. 2022]. Vermutlich besteht ein Zusammenhang zwischen einem frühen Beginn der Migräneprophylaxe und dem pharmakokinetischen Profil der Anti-CGRP-mAK. So wurden die Maximalkonzentration (C_{max}) und die Zeit bis zum Erreichen der Maximalkonzentration (T_{max}) innerhalb von Minuten bis Tagen erreicht – bei den älteren oralen Präventivtherapien dagegen oft erst nach Wochen und Monaten [Baker et al. 2020, Gottschalk et al. 2022]. Zudem führte der Behandlungsbeginn in einer frühen Therapielinie zu einem besseren Ansprechen gegen-

über einem Beginn nach mehreren fehlgeschlagenen prophylaktischen Therapien (gemäß einer retrospektiven Kohortenstudie mit 209 Erenumab-Patienten) [Hong et al. 2023].

Erste Analysen von Krankenversicherungsdaten deuten auch darauf hin, dass die Therapietreue bei Anwendung von Anti-CGRP-mAK gegenüber klassischen Prophylaktika deutlich höher ist [Diener et al. 2022, Varnado et al. 2022]: Die Adhärenz war um 56,5 % und die Persistenz um 61,1 % höher als in der Gruppe mit den herkömmlichen Prophylaktika. Diese Daten werden zudem durch Ergebnisse zweier Vergleichsstudien zwischen einem Anti-CGRP-mAK (Erenumab) und oralen Prophylaktika gestützt. In der ersten Studie wurde der Anti-CGRP-mAK mit Topiramat verglichen: Während die Abbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE) unter AK-Therapie bei 10,6 % lag, betrug diese unter dem klassischen Prophylaktikum Topiramat 38,9 % (*Odds Ratio*: 0,19; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI]: 0,13 – 0,27; $p < 0,001$) [Reuter et al. 2022]. Die zweite Studie (*Open-Label-Studie*), die einen Anti-CGRP-mAK mit oralen Prophylaktika im Allgemeinen verglich, konnte dies bestätigen. Patienten unter Anti-CGRP-mAK (Erenumab) hatten eine sechsmal höhere Wahrscheinlichkeit für einen Rückgang der MMD um ≥ 50 % und eine elfmal höhere Wahrscheinlichkeit für einen Abschluss der Studie mit dem vorgesehenen Medikament im Vergleich zu unspezifischen oralen Prophylaktika [Pozo-Rosich et al. 2024]. Diese Daten sind unter anderem dahingehend relevant, dass sich eine höhere Adhärenz bei der Anwendung präventiver Therapien positiv auf die Verhinderung der Chronifizierung auswirken könnte.

5 ANTIKÖRPER ZUR MIGRÄNETHERAPIE

Aktuell sind vier mAK zur Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre, ohne Altersbeschränkung nach oben) mit EM (≥ 4 MMD) und CM zugelassen:

- drei AK, die auf den CGRP-Liganden abzielen (Fremanezumab, Galcanezumab und Eptinezumab) sowie
- ein AK, dessen Ziel der CGRP-Rezeptor ist (Erenumab).

Aufgrund ihrer vergleichsweise langen Halbwertszeiten (zwischen 27 und 30 Tagen [Rote Liste 2024]) sind je nach Anti-CGRP-mAK Verabreichungen alle vier Wochen (bzw. monatlich) bis hin zu vierteljährlich möglich (**Tabelle 2**) [Rote Liste 2024]. Dank der hochspezifischen Bindung (**s. 5.2**) sowie der Metabolisierungswege von mAK ohne Elimination über Cytochrom-P450-Enzyme bzw. ohne relevante hepatische Clearance sind Interaktionen mit anderen Arzneimitteln unwahrscheinlich [Rote Liste 2024].

Tabelle 2: Übersicht über die Dosierung, Verabreichung und Budget-neutrale Verordnung der zur Migräneprophylaxe zugelassenen mAK; modifiziert nach [Diener et al. 2022, Rote Liste 2024]; November 2024.

mAK	Zielstruktur	Dosierung/ Dosierungsintervall	Verabreichungsweg	Budget-neutrale Verordnung
Eptinezumab	CGRP (Ligand)	100-mg- bzw. 300-mg-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, alle 12 Wochen	Intravenös (medizinisches Fachpersonal)	Nicht Budget-neutral (keine Praxisbesonderheit) ^a
Fremanezumab	CGRP (Ligand)	Fertigpen, 225 mg einmal monatlich oder 675 mg alle 3 Monate	Subkutan (Selbstinjektion)	Bei fehlendem Ansprechen bzw. bei Nichteignung/Unverträglichkeit mehrerer Vortherapien ^{‡,b}
Galcanezumab	CGRP (Ligand)	Fertigpen, 120 mg einmal monatlich*	Subkutan (Selbstinjektion)	Bei fehlendem Ansprechen bzw. bei Nichteignung/Unverträglichkeit mehrerer Vortherapien ^{‡,c}
Erenumab	CGRP-Rezeptor	Fertigpen, 70 bzw. 140 mg alle 4 Wochen	Subkutan (Selbstinjektion)	Mindestens 1 Vortherapie bzw. Nichteignung ^{‡,d}

^ahttps://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/arzneimittel/verhandlungen_nach_amnog/ebv_130b/wirkstoff_1718145.jsp, ^bhttps://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/amnog_praxisbesonderheiten/19038pb20190515.pdf, ^chttps://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/amnog_praxisbesonderheiten/19025pb20200401.pdf, ^dhttps://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/amnog_praxisbesonderheiten/18083pb20181101.pdf

*Die Behandlung wird mit einer Anfangsdosis von 240 mg (2 Injektionen zu je 120 mg am selben Tag) eingeleitet.

[‡]Vortherapien mit Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin (und bei chronischer Migräne [CM] Onabotulinumtoxin A).

[†]Eine Budget-neutrale Verordnung ist möglich, wenn ≥ 1 Vortherapie (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin oder Onabotulinumtoxin A) nicht wirksam war bzw. nicht vertragen wurde oder Kontraindikationen gegen alle genannten Wirkstoffe bestehen.

CGRP: Calcitonin Gene-Related Peptide; mAK: monoklonale Antikörper.

Die Erfahrungen mit der Anwendung von Anti-CGRP-mAK in der Schwangerschaft sind begrenzt, daher soll die Therapie vorsichtshalber vermieden werden. Tierexperimentelle Studien und die bisherigen Schwangerschaftsregister von Frauen, die unter einem Anti-CGRP-mAK schwanger geworden sind, ergaben bislang jedoch keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität. Eine Anwendung in der Stillzeit ist möglich (humane Immunglobulin-G-[IgG]-AK gehen in den

ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch über, wobei die Konzentration danach auf niedrige Werte absinkt, folglich könnte bei klinischer Notwendigkeit danach eine Anwendung während der Stillzeit in Betracht gezogen werden).

Eine Beurteilung der Wirksamkeit einer eingeleiteten Anti-CGRP-mAK-Therapie sollte erst nach drei Monaten Behandlung erfolgen.

Ein Wechsel zwischen verschiedenen mAK aufgrund von fehlendem Ansprechen ist möglich sowie in einigen Fällen wirksam und beeinträchtigt nicht die Sicherheit der Therapie [Diener et al. 2022, Sacco et al. 2022, Straube et al. 2023]. Zu berücksichtigen sind potenziell bestehende Unterschiede in der Erstattungsfähigkeit hinsichtlich der Vorthérapien (**Tabelle 2**).

5.1 WIRKANSATZ

Zusammenhang zwischen CGRP und Migräne

CGRP ist ein Neuropeptid, das die nozizeptive Signalübertragung reguliert und mit der Pathophysiologie der Migräne assoziiert ist. Die Freisetzung von CGRP aus dem trigeminovaskulären System erfolgt zu Beginn des Migränekopfschmerzes [Labastida-Ramirez et al. 2023]. Der CGRP-Spiegel steigt (im Gegensatz zu anderen Neuropeptiden) während eines Migräneanfalls signifikant an und normalisiert sich beim Abklingen der Kopfschmerzen wieder. Die Normalisierung der CGRP-Spiegel unter Migränebehandlung (Triptan) geht mit einer Besserung der Kopfschmerzen einher [Goadsby und Edvinsson 1993].

Verteilung von CGRP und CGRP-Rezeptor

CGRP und CGRP-R sind diffus in der gesamten Peripherie und im zentralen Nervensystem in verschiedenen Zelltypen exprimiert [Labastida-Ramirez et al. 2023]. Die Expression erfolgt auch in Migräne-relevanten Arealen wie dem *Ganglion trigeminale*.

Rolle von CGRP im Prozess der neurogenen Entzündung

Die Migräne-bedingte Aktivierung und Sensibilisierung des trigeminovaskulären Systems führt zu einer Freisetzung verschiedener entzündungsfördernder Neuropeptide und Neurotransmitter, wodurch eine Kaskade entzündlicher Gewebereaktionen, einschließlich einer Vasodilatation, ausgelöst wird [Spekker et al. 2021].

Rolle von CGRP als Vasodilatator

CGRP gilt als hochpotenter mikrovaskulärer Vasodilatator und wirkt z. B. auf die vaskulären Glattmuskulzellen der intrakraniellen Arterien [Brain et al. 1985, Labastida-Ramirez et al. 2023].

Periphere Wirkung der Anti-CGRP-mAK

Aktuell wird angenommen, dass die therapeutische Wirkung von mAK, die die CGRP-induzierte Signalübertragung hemmen, hauptsächlich auf einer peripheren CGRP-Blockade beruht [Labastida-Ramirez et al. 2023]. Tatsächlich können mAK die intakte Blut-Hirn-Schranke nicht in relevantem Umfang überwinden, da es sich um *Large Molecules* mit hohem Molekulargewicht (ca. 150 kDa) im Gegensatz zu *Small Molecules* (z. B. Gepanten) handelt. Aufgrund der Größe sind daher auch keine relevanten zentralnervösen Nebenwirkungen zu erwarten [Diener et al. 2022, Johnson et al. 2019, Yuan et al. 2019].

5.2 SPEZIFITÄT DER BINDUNG

Vollhumane mAK (z. B. Erenumab) und humanisierte mAK (z. B. Eptinezumab, Fremanezumab und Galcanezumab) binden spezifisch und haben ein günstiges Nebenwirkungsprofil. Zudem führen sie nur in minimalem Umfang zur Bildung von Autoantikörpern [Diener et al. 2022]. So traten auch im Rahmen der Zulassungsstudien mit Anti-CGRP-mAK bei manchen Patienten Autoantikörper (gelegentlich auch neutralisierende Antikörper) auf [Rote Liste 2024], allerdings wurde kein Einfluss auf die Wirksamkeit oder Sicherheit festgestellt [Ashina et al. 2020, Detke et al. 2018, Lipton et al. 2020, Rote Liste 2024, Skljarevski et al. 2018]. Zwar könnten neutralisierende Autoantikörper theoretisch um die Zielbindungsstellen der mAK mit CGRP bzw. CGRP-R konkurrieren, allerdings erfordert es vermutlich einen ausreichend hohen Titer der neutralisierenden Autoantikörper, um die Aktivität von Anti-CGRP-mAK *in vivo* wirksam zu reduzieren [Stauffer et al. 2018].

Anti-CGRP-mAK unterscheiden sich von den niedermolekularen Therapeutika in vielerlei Hinsicht, insbesondere der hohen Zielselektivität, die zu einer geringen *Off-Target*-Bindung führt (**Abbildung 2, Seite 8**) [Rhyne et al. 2023].

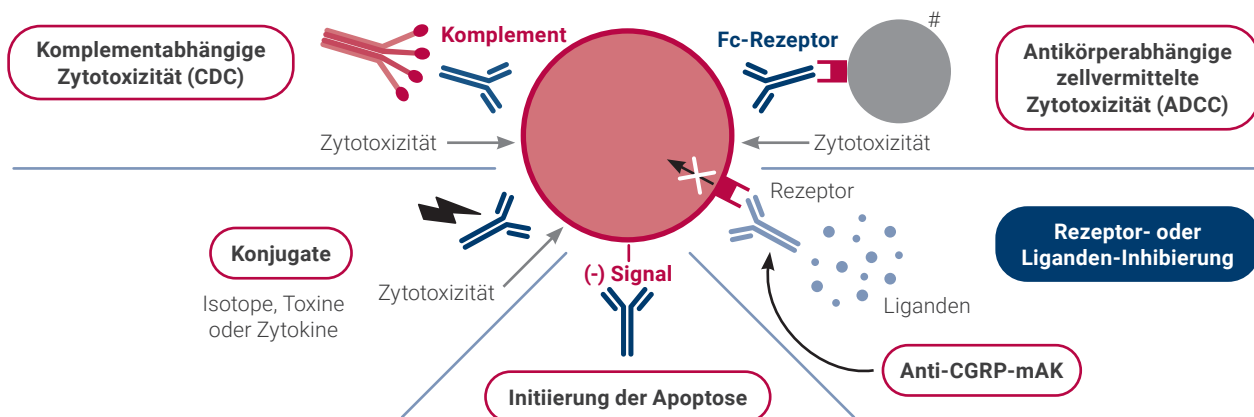


Abbildung 2: Schematische Darstellung des therapeutischen Mechanismus von monoklonalen Antikörpern. Darstellung des Unterschieds zwischen Antikörper-vermittelter Zytotoxizität und einer Rezeptor- oder Liganden-Inhibierung (z. B. Anti-CGRP-mAK mit spezifischer Wirkung ohne *Off-Target*-Aktivitäten oder Zytotoxizität); modifiziert nach [Foltz et al. 2013, Spasevska et al. 2015].

#Natürliche Killerzellen, Makrophagen, Neutrophile. CGRP: Calcitonin Gene-Related Peptide; mAK: monoklonaler Antikörper.

5.3 DIFFERENZIERUNG DER AK-THERAPIEN

Wie zuvor beschrieben haben mAK einige Vorteile gegenüber herkömmlichen Therapien (z. B. *Small Molecules*) [Castelli et al. 2019]. So treten weniger unerwünschte bzw. *Off-Target*-Wirkungen und weniger Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln auf. Außerdem verfügen sie über eine höhere Spezifität und eine potenziell höhere Wirksamkeit durch gezielte Therapie. Allerdings können je nach Zielmolekül erhebliche Unterschiede zwischen verschiedenen mAK

bestehen [Castelli et al. 2019]. Beispielsweise führten frühe mAK tierischen (z. B. murinen) Ursprungs zu einer rapiden Bildung humaner Anti-murin-Antikörper und folglich zu einer schnellen Clearance sowie bei weiterer Anwendung zu anaphylaktischen Reaktionen. Seither werden insbesondere humanisierte mAK sowie vollständig humane mAK verwendet. Inzwischen sind diese mAK-Therapien für eine Vielzahl von Indikationen verfügbar und werden bereits seit über 20 Jahren zur Therapie rheumatologischer Erkrankungen sowie in der Onkologie eingesetzt (**s. auch 6.1**) [Castelli et al. 2019].

6 SICHERHEIT VON AK-THERAPIEN

Anti-CGRP-mAK haben ein gutes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil. Abgesehen von typischen injektions- oder infusionsbedingten Symptomen treten lediglich sehr spezifische Nebenwirkungen auf, wie beispielsweise Nasopharyngitis oder Obstipation, die in den meisten Fällen innerhalb von drei Monaten nach Therapiebeginn wieder abklingen [Rote Liste 2024]. Selbst bei stark überhöhter Dosierung im Rahmen klinischer Studien traten bislang bei den zugelassenen Anti-CGRP-mAK keine dosislimitierende Toxizität oder klinisch signifikante Nebenwirkungen auf [Rote Liste 2024].

Auch die Häufigkeit von UE, die zum Abbruch der Anti-CGRP-mAK-Behandlung in klinischen Studien führten, war niedrig und lag bei allen Behandlungsgruppen bei $\leq 5\%$ (häufigste UE waren Reaktionen an der Injektionsstelle, Infektionen der oberen Atemwege, Nasopharyngitis und Obstipation) [Rhyne et al. 2023, Rote Liste 2024].

Allerdings sollte erwähnt werden, dass Langzeitdaten für die Anti-CGRP-mAK aktuell noch nicht verfügbar sind. Viele mAK mit verschiedenen Indikationen sind jedoch schon lange auf dem Markt verfügbar, sodass sich ggf. Rückschlüsse zur Anwendungssicherheit aus entsprechenden Langzeitdaten ziehen lassen (**s. 6.1**).

6.1 LANGZEITDATEN ZU AK-THERAPIEN

Humanisierte und humane monoklonale Antikörper wurden erstmals um die Jahrtausendwende zugelassen. Sie zeigen bereits seit vielen Jahren eine langfristige Wirksamkeit mit großem Einfluss auf die Lebensqualität der Betroffenen.

Vor dem Hintergrund der verschiedenen Ansatzpunkte, Selektivitäten und Nebenwirkungen von mAK-Therapien ist es wichtig, Nutzen und Risiken individuell abzuwägen. Wichtige Faktoren, die zu berücksichtigen sind, umfassen u. a. das Alter der Patienten, die Schwere der Erkrankung, den persönlichen Leidensdruck und Vor- sowie Begleiterkrankungen. Zudem

müssen Sicherheitsbedenken berücksichtigt werden, insbesondere in Bezug auf das Risiko von Infektionen, Malignitäten und *Off-Target*-Reaktionen. Zielt der mAK beispielsweise auf Zellen des Immunsystems ab, sind in der Folge vermehrte Infektionen möglich, z. B. können Anti-Tumornekrosefaktor- α -(TNF α)-AK aufgrund der Schlüsselrolle von TNF α bei der Immunität gegen *Mycobacterium tuberculosis* zur Reaktivierung einer latenten Tuberkulose führen [Castelli et al. 2019]. Unter verschiedenen mAK-Therapien sind außerdem Reaktivierungen von Varizellen (Herpes Zoster) bekannt [Failla und Nikkels 2011, Jeong et al. 2022].

Da Anti-CGRP-mAK nicht auf Immunzellen abzielen, ist bei diesen Therapien jedoch nicht mit vergleichbaren Nebenwirkungen oder einem erhöhten Infektionsrisiko zu rechnen.

6.2 ZULASSUNGS- UND LANGZEIT-DATEN ZU ANTI-CGRP-mAK

Im Folgenden werden die Daten zur Sicherheit und, soweit bereits verfügbar, zur Langzeitsicherheit der einzelnen Anti-CGRP-mAK beschrieben und auf Seite 11 in **Tabelle 3** zusammengefasst.

6.2.1 Erenumab

ZULASSUNGSDATEN

Die Wirksamkeit und die Sicherheit von Erenumab für die präventive Migränebehandlung wurde in drei klinischen Studien belegt: In einer Phase-II-Studie zur Prävention von CM sowie zwei Phase-III-Studien zur Prävention von EM zeigte sich Erenumab gegenüber Placebo überlegen bei der Reduktion der MMD-Anzahl. Zusätzlich wurden ein reduzierter Bedarf an migränespezifischer Begleit- bzw. Akutmedikation sowie Verbesserungen der körperlichen Beeinträchtigungen und der Alltagsaktivitäten festgestellt. Das Verträglichkeitsprofil von Erenumab war mit Placebo vergleichbar; die häufigsten UE umfassten Infektionen der oberen Atemwege, Schmerzen an der Injektionsstelle und Nasopharyngitis [Dodick et al. 2018a, Goadsby et al. 2017, Tepper et al. 2017].

LANGZEITDATEN

Die Ergebnisse der *Open-Label*-Verlängerung einer Phase-II-Studie zu Erenumab mit EM-Patienten (N = 383) belegen über einen Zeitraum von bis zu fünf Jahren funktionelle Verbesserungen sowie ein anhaltend gutes Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofil mit stabilen Verbesserungen der Kopfschmerzbelastung und der migränespezifischen Lebensqualität [Ashina et al. 2017, Ashina et al. 2021].

Daten der *Open-Label* Phase-IV-Studien APPRAISE (12 Monate) und APOLLON (128-wöchige Verlängerung der HER-MES-Studie [Reuter et al. 2022]) sowie der nichtinterventionellen SPECTRE-Studie (bis zu 24 Monate) bestätigen die Sicherheit der Langzeitanwendung von Erenumab [Gaul et al. 2024, Göbel et al. 2024, Pozo-Rosich et al. 2024].

6.2.2 Eptinezumab

ZULASSUNGSDATEN

Daten der Phase-III-Studien PROMISE-1 (Prävention von EM) und PROMISE-2 (Prävention von CM) belegen eine Reduktion der MMD-Anzahl gegenüber Baseline unter Eptinezumab im Vergleich zu Placebo über die Wochen 1 – 12 [Ashina et al. 2020, Lipton et al. 2020]. Im Rahmen dieser Studien umfassten behandlungsbedingte Nebenwirkungen (*Treatment Emergent Adverse Events*, TEAE), die von ≥ 2 % der mit Eptinezumab behandelten Patienten häufiger als unter Placebo gemeldet wurden, Infektionen der oberen Atemwege (PROMISE-1) und Fatigue (PROMISE-1) sowie Nasopharyngitis (PROMISE-2) [Ashina et al. 2020, Lipton et al. 2020].

LANGZEITDATEN

In der 48-wöchigen Verlängerung der DELIVER-Studie wurden eine gute Wirksamkeit in der Migräneprophylaxe sowie eine gute Verträglichkeit von Eptinezumab bei Migränepatienten (mit 2 – 4 vorangegangenen fehlgeschlagenen präventiven Behandlungen) festgestellt, die bis zu 18 Monate anhielten (DELIVER-Studie und Verlängerung zusammen). UE waren im Allgemeinen leicht und vorübergehend [Ashina et al. 2023].

6.2.3 Fremanezumab

ZULASSUNGSDATEN

Im Rahmen einer Phase-III-Studie zur Prävention von EM zeigte sich eine signifikante Reduktion der MMD von der Baseline (BL) bis Woche 12 sowohl bei monatlicher Fremanezumab-Dosierung als auch mit einer höheren Fremanezumab-Dosierung gegenüber Placebo ($p < 0,001$). In den Fremanezumab-Gruppen traten mehr TEAE auf (48 % in der monatlichen Gruppe und 47 % in der Gruppe mit der höchsten Einzeldosis) als unter Placebo (37 %). Der Anteil der Patienten mit UE-bedingten Behandlungsabbrüchen war jedoch in allen Behandlungsgruppen ähnlich (2 %) [Dodick et al. 2018b].

In einer weiteren Phase-III-Studie zur Untersuchung der Prävention von CM mit Fremanezumab zeigte nach zwölf Wochen ein größerer Anteil der Patienten unter Fremanezumab ein mindestens 50%iges Ansprechen in Bezug auf die Anzahl der Kopfschmerz-tage pro Monat (MHD) als unter Placebo (38 % in der Gruppe mit vierteljährlichem Fremanezumab, 41 % in der Gruppe mit monatlichem Fremanezumab und 18 % in der Placebogruppe). Häufige UE waren Reaktionen an der Injektionsstelle. Insgesamt 20 Patienten brachen die Studie aufgrund von UE ab (1 % in der Gruppe mit vierteljährlichem Fremanezumab, 2 % in der Gruppe mit monatlichem Fremanezumab und 2 % in der Placebogruppe) [Silberstein et al. 2017].

LANGZEITDATEN

Fremanezumab (vierteljährlich und monatlich) war gut verträglich über einen Zeitraum von 48 bzw. 52 Wochen [Barbanti et al. 2024, Goadsby et al. 2020], auch bei Migränepatienten mit mehrfachem (> 3) Therapieversagen, gleichzeitigem Medikamentenübergebrauch und/oder psychiatrischen Komorbiditäten [Barbanti et al. 2024].

6.2.4 Galcanezumab

ZULASSUNGSDATEN

Die Wirksamkeit und die Sicherheit von Galcanezumab für die präventive Migränebehandlung wurde in drei Phase-III-Studien gezeigt. Im Rahmen der Zulassungsstudie von Detke et al. (REGAIN) über drei Monate waren beide Galcanezumab-Dosen (120 mg und 240 mg) Placebo in der Reduktion der MHD bei CM überlegen [Detke et al. 2018]. Auch in der EVOLVE-1- und der EVOLVE-2-Studie zeigte sich Galcanezumab überlegen. Hier wurde eine signifikante Reduktion der MMD unter 120 mg und 240 mg Galcanezumab vs. Placebo nach sechs Monaten gegenüber der BL beobachtet (für beide Studien und Dosierungen jeweils $p < 0,001$) [Skljarevski et al. 2018, Stauffer et al. 2018]. In beiden Galcanezumab-Dosierungen traten häufiger Reaktionen an der Injektionsstelle und Juckreiz auf, und in der 240-mg-Gruppe wurde häufiger ein Erythem

an der Injektionsstelle beobachtet als unter Placebo [Skljarevski et al. 2018]. In der REGAIN-Studie traten unter Galcanezumab behandlungsbedingte Reaktionen an der Injektionsstelle und Sinusitis mit höherer Inzidenz in der 240-mg-Galcanezumab-Gruppe im Vergleich zu Placebo auf [Detke et al. 2018].

LANGZEITDATEN

Die gute Verträglichkeit von Galcanezumab wurde im Rahmen einer einjährigen *Open-Label*-Verlängerungsstudie bei Migränepatienten mit Komorbiditäten, die zum Ausschluss aus den zulassungsrelevanten Studien führen würden, bestätigt. Nur wenige Patienten setzten das Medikament wegen unzureichender Verträglichkeit ab [Obach et al. 2023]. Eine weitere Studie (*Open-Label*-Verlängerung von REGAIN) zeigte ebenfalls eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von Galcanezumab bei Patienten mit CM im Studienzeitraum von bis zu zwölf Monaten [Pozo-Rosich et al. 2022].

Tabelle 3: Übersicht über Zulassungs- und verfügbare Langzeitstudien­daten der vier zur Migräneprophylaxe zugelassenen Anti-CGRP-mAK.

Erenumab	Zulassungsdaten
	Phase-II-Studie zur Prävention von CM [Tepper et al. 2017]: <ul style="list-style-type: none"> Signifikante Reduktion der MMD-Anzahl vs. BL unter 70 mg bzw. 140 mg Erenumab im Vergleich zu Placebo (jeweils $p < 0,0001$)
	Phase-III-Studie zur Prävention von EM (STRIVE) [Goadsby et al. 2017]: <ul style="list-style-type: none"> Signifikante Reduktion der durchschnittlichen MMD-Anzahl unter 70 mg ($\geq 50\%$ bei 43 %) bzw. 140 mg ($\geq 50\%$ bei 50 %) Erenumab vs. Placebo ($\geq 50\%$ bei 27 %) in den Monaten 4 – 6 (jeweils $p < 0,001$) Reduktion der Anzahl der Tage mit AMSM unter Erenumab vs. Placebo Verbesserung der körperlichen Beeinträchtigungen und der Alltagsaktivitäten
	Phase-III-Studie zur Prävention von EM (ARISE) [Dodick et al. 2018a]: <ul style="list-style-type: none"> Reduktion der MMD-Anzahl unter Erenumab ($\geq 50\%$ bei 40 %) vs. Placebo ($\geq 50\%$ bei 30 %) Reduktion der Anzahl der Tage mit MSMD unter Erenumab vs. Placebo
	Langzeitdaten
	Open-Label-Verlängerung einer Phase-II-Studie zur Prävention von EM über 5 Jahre [Ashina et al. 2021]: <ul style="list-style-type: none"> Durchschnittliche Verringerung der MMD-Anzahl um 62,3 % vs. BL im Jahr 5 Reduktion der Anzahl der Tage mit AMSM pro Monat nach fünf Jahren Keine Zunahme der Häufigkeit von UE, SUE oder UE, die zu einem Behandlungsabbruch führten, über fünf Jahre
	Real-World-Daten zur Migräneprophylaxe (SPECTRE) [Gaul et al. 2024]: <ul style="list-style-type: none"> Kontinuierlicher Rückgang der durchschnittlichen Anzahl der MMD und MHD im Verlauf von 24 Monaten beobachtet Verbesserung der Lebensqualität
	Langzeitdaten mit optionalem Auslassversuch aus der APOLLON-Studie (128 Wochen) [Göbel et al. 2024]: <ul style="list-style-type: none"> Klinisch relevante, anhaltende Verringerung der Migräne-induzierten Beeinträchtigung (erfasst mittels HIT-6 [Headache Impact Test]) Optionaler Auslassversuch: führte meist zu deutlichem Anstieg der MMD-Anzahl (reversibel bei Wiederaufnahme der Behandlung) Über 128 Wochen vergleichbar gutes Sicherheitsprofil wie in der Vorläufer-Studie HER-MES (24 Wochen, [Reuter et al. 2022])



Eptinezumab	Zulassungsdaten
	<p>Phase-III-Studie zur Prävention von EM (PROMISE-1) [Ashina et al. 2020]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Signifikante Reduktion der MMD-Anzahl vs. BL unter 100 ($p = 0,0182$) bzw. 300 mg ($p < 0,0001$) Eptinezumab (im Vergleich zu Placebo) über die Wochen 1 – 12 ($p < 0,0001$) • TEAE, die von ≥ 2 % der mit Eptinezumab behandelten Patienten häufiger als unter Placebo gemeldet wurden, umfassten Infektionen der oberen Atemwege und Fatigue
	<p>Phase-III-Studie zur Prävention von CM (PROMISE-2) [Lipton et al. 2020]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Signifikante Reduktion der MMD-Anzahl vs. BL unter 100 bzw. 300 mg Eptinezumab (im Vergleich zu Placebo) über die Wochen 1 – 12 (jeweils $p < 0,0001$) • Einziges TEAE, das von ≥ 2 der mit Eptinezumab behandelten Patienten häufiger als unter Placebo gemeldet wurde, war Nasopharyngitis
Fremanezumab	Langzeitdaten
	<p>48-wöchige Verlängerung der DELIVER-Studie [Ashina et al. 2023]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Im Rahmen der Verlängerungsstudie zeigten sich eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von Eptinezumab bei Migränepatienten (mit 2 – 4 vorangegangenen fehlgeschlagenen präventiven Behandlungen), die bis zu 18 Monate anhielten (DELIVER-Studie und Verlängerung zusammen) • UE waren im Allgemeinen leicht und vorübergehend
	Zulassungsdaten
Fremanezumab	<p>Phase-III-Studie zur Prävention von EM [Dodick et al. 2018b]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Signifikante Reduktion der MMD von der BL bis Woche 12 sowohl bei monatlicher Fremanezumab-Dosierung als auch mit einer höheren Fremanezumab-Dosierung vs. Placebo (jeweils $p < 0,001$) • In den Fremanezumab-Gruppen traten mehr TEAE auf (48 % in der monatlichen Gruppe und 47 % in der Gruppe mit der höchsten Einzeldosis) als unter Placebo (37 %) • Der Anteil der Patienten mit UE-bedingten Behandlungsabbrüchen war in allen Behandlungsgruppen ähnlich (2 %)
	<p>Phase-III-Studie zur Prävention von CM [Silberstein et al. 2017]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reduktion der MHD um ≥ 50 % bei 38 % in der Gruppe mit vierteljährlichem Fremanezumab, bei 41 % in der Gruppe mit monatlichem Fremanezumab und bei 18 % in der Placebogruppe nach zwölf Wochen • Häufige UE waren Reaktionen an der Injektionsstelle
	Langzeitdaten
Fremanezumab	<p>48-wöchige Studie zur Prävention von CM bzw. hochfrequenter HFEM und > 3 fehlgeschlagenen Therapien, gleichzeitigem Medikamentenübergebrauch und/oder psychiatrischen Komorbiditäten (FRIEND3) [Barbanti et al. 2024]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reduktion der MMD bei HFEM sowie der MHD bei Patienten mit CM unter Fremanezumab über 48 Wochen • Reduktion der monatlichen Analgetika-Einnahme • Fremanezumab war auch bei gleichzeitigem Medikamentenübergebrauch, psychiatrischen Begleiterkrankungen oder beidem wirksam und gut verträglich • Es traten leichte und vorübergehende TEAE auf, wobei kein Proband die Studie abbrach
	<p>52-wöchige Studie zur Prävention von EM und CM [Goadsby et al. 2020]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reduktion der MMD und der MHD von mindestens moderatem Schweregrad von der BL bis Monat 12 • Anhaltende Reduktion des AMSM und der kopfschmerzbedingten Behinderung über zwölf Monate • Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen waren Reaktionen an der Injektionsstelle



Galcanezumab	Zulassungsdaten
	<p>Phase-III-Studie zur Prävention von CM (REGAIN) [Detke et al. 2018]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Signifikante Reduktion der MHD unter 120 und 240 mg Galcanezumab vs. Placebo nach drei Monaten gegenüber der BL ($p < 0,001$) • Unter Galcanezumab trat eine höhere Inzidenz von behandlungsbedingten Reaktionen an der Injektionsstelle und Sinusitis in der 240-mg-Galcanezumab-Gruppe im Vergleich zu Placebo auf <p>Phase-III-Studie zur Prävention von EM (EVOLVE-1) [Stauffer et al. 2018]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Signifikante Reduktion der MMD unter 120 und 240 mg Galcanezumab vs. Placebo nach sechs Monaten gegenüber der BL ($p < 0,001$) • Der Anteil der Patienten mit ≥ 1 TEAE war in den Galcanezumab-Gruppen größer (statistisch nicht signifikant); Schmerzen an der Injektionsstelle waren die am häufigsten gemeldeten TEAE in allen Behandlungsgruppen <p>Phase-III-Studie zur Prävention von EM (EVOLVE-2) [Skjarevski et al. 2018]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Signifikante Reduktion der MMD unter 120 und 240 mg Galcanezumab vs. Placebo nach sechs Monaten gegenüber der BL ($p < 0,001$) • In beiden Galcanezumab-Dosierungen traten signifikant häufiger Reaktionen an der Injektionsstelle und Juckreiz auf, und in der 240-mg-Gruppe wurden signifikant häufiger Erytheme an der Injektionsstelle beobachtet als unter Placebo
	<p>Langzeitdaten</p> <p>Einjährige Verlängerung des Galca-only-Registers [Obach et al. 2023]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Im Rahmen der <i>Open-Label</i>-Verlängerungsstudie wurde die gute Verträglichkeit von Galcanezumab bei Patienten mit HFEM und CM mit Komorbiditäten, die zum Ausschluss aus den zulassungsrelevanten randomisierten kontrollierten Studien (<i>Randomized Controlled Trials</i>, RCT) führen würden, bestätigt • Nur wenige Patienten setzten das Medikament wegen unzureichender Verträglichkeit ab <p>Open-Label-Verlängerung (Monate 4 – 12) der REGAIN-Studie (Monate 1 – 3) [Pozo-Rosich et al. 2022]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Ansprechraten auf Galcanezumab waren (unabhängig von der Behandlungsgruppe in der Doppelblindphase von REGAIN [Placebo, 120 mg oder 240 mg Galcanezumab]) hoch • Galcanezumab war bei Patienten mit CM über einen Zeitraum von bis zu zwölf Monaten wirksam und gut verträglich, bei hoher Therapietreue (UE-bedingte Abbruchrate: 5 %)

AMSM: migränespezifischer Medikamentenverbrauch; BL: Baseline; CGRP: Calcitonin Gene-Related Peptide; CM: chronische Migräne; EM: episodische Migräne; HFEM: hochfrequente EM; mAK: monoklonaler Antikörper; MHD: Anzahl Kopfschmerztage pro Monat; MMD: Anzahl Migränetage pro Monat; MSMD: akute migränespezifische Medikation; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, TEAE: behandlungsbedingte Nebenwirkung (*Treatment-Emergent Adverse Event*); UE: unerwünschtes Ereignis.

6.3 EINSATZ VON ANTI-CGRP-mAK-THERAPIEN BEI PATIENTEN MIT KOMORBIDITÄTEN

6.3.1 Depression/Angststörung

Migränepatienten haben ein erhöhtes Risiko für eine Depression, insbesondere Frauen und bei Migräne mit Aura. Zudem gibt es Hinweise auf eine familiäre Koaggregation von Migräne und Depression [Diener et al. 2022]. Eine komorbide Depression gilt als Risikofaktor für die Chronifizierung der Migräne und für Kopfschmerzen durch Übergebrauch von Akutmedikation [Diener et al. 2022].

Studiendaten zeigen, dass die Gabe von Anti-CGRP-mAK (Fremanezumab) bei Patienten mit komorbider Depression und Angststörung zu einer signifikanten Abnahme der Zahl derer, die Antidepressiva bzw.

Anxiolytika benötigten, führte ($p < 0,001$) [Krasenbaum et al. 2022]. Weiterhin konnte bei Patienten mit Migräne und begleitender Depression in Studien mit Fremanezumab oder Galcanezumab eine Reduktion der migränebedingten Alltagseinschränkung sowie der Depressivität und Angstsymptome erzielt werden [Diener et al. 2022].

6.3.2 Autoimmunerkrankungen

Komorbide Autoimmunerkrankungen (z. B. Asthma) stellen keine Kontraindikation für die Anwendung eines Anti-CGRP-mAK dar [Rote Liste 2024]. Auch zielen Anti-CGRP-mAK nicht auf Immunzellen ab. Daten einer kleinen retrospektiven Studie mit 23 Patienten, die gleichzeitig mit einem Anti-CGRP-mAK und einem weiteren mAK wegen einer anderen Erkrankung (Autoimmunerkrankung oder neurologische/onkologische Erkrankung) behandelt wurden, zeigten zudem keine Hinweise auf neue UE oder schwerwiegende

UE (SUE) bei gleichzeitiger Anwendung von zwei verschiedenen mAK während des Studienzeitraums von 13 Monaten (Dauer der Überlappung zwischen den Behandlungen zwischen 3 und 12 Monaten) [Weber et al. 2024].

6.3.3 Kardiovaskuläre Erkrankungen

Migränepatienten haben insgesamt ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse [Adelborg et al. 2018, Kurth et al. 2016, Wang et al. 2014]. Aufgrund der vasodilatativen Wirkung von CGRP könnte die Hemmung von CGRP bzw. des CGRP-Rezeptors theoretisch vasokonstriktiv wirken. Derzeit sind jedoch keine Hinweise bekannt, dass Anti-CGRP-mAK vasokonstriktiv wirken bzw. eine kardiovaskuläre Wirkung haben [Rote Liste 2024].

Für die Anwendung von Anti-CGRP-mAK bei Patienten mit schweren kardiovaskulären Erkrankungen liegen bisher keine Sicherheitsdaten vor, da diese Patientengruppe von der Teilnahme an den klinischen Studien ausgeschlossen war. Allerdings ist das Vorliegen kardiovaskulärer Erkrankungen keine Kontraindikation [Diener et al. 2022, Rote Liste 2024].

In einer Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie mit Patienten mit stabiler Angina pectoris aufgrund einer dokumentierten koronaren Herzkrankheit hatte Erenumab keinen negativen Einfluss auf die Belastungszeit dieser Patienten. Die Autoren schlossen daraus, dass die Hemmung des CGRP-Rezeptors die myokardiale Ischämie nicht verschlechtert [Depre et al. 2018].

7 FAZIT

Bisher verfügbare prophylaktische Therapien sind trotz hoher Belastung durch die Migräneerkrankung meist nur unzureichend von Migränepatienten genutzt worden, insbesondere aufgrund schlechter Verträglichkeit und mangelnder Wirksamkeit.

Mittlerweile stehen vier monoklonale Antikörper gegen CGRP bzw. den CGRP-Rezeptor für Erwachsene mit mindestens vier Migränetagen pro Monat zur Verfügung, die hochspezifisch die Aktivität von CGRP blockieren und damit zu einer Migräneprophylaxe führen. Die Antikörpertherapien zur Migräneprophylaxe können zu einer Reduktion der Anzahl von monatlichen Kopfschmerz- und Migränetagen sowie Tagen mit akutem Medikamentengebrauch und zu einer Verbesserung der Lebensqualität beitragen. Ihre Wirksamkeit und Sicherheit wurden in umfangreichen Studienprogrammen untersucht und belegt.

Eine frühe Behandlung der Migräne hat sich als vorteilhaft erwiesen.

In der Praxis ist es ratsam, die Wirksamkeit einer Anti-CGRP-mAK-Therapie erst nach drei Monaten zu beurteilen und bei nicht ausreichender Wirksamkeit den Wechsel auf einen anderen Anti-CGRP-mAK in Betracht zu ziehen. Eine Kombination mit weiteren Anti-CGRP-mAK bzw. mit anderen Prophylaktika wurde bislang noch nicht untersucht. Eine Anwendung in der Schwangerschaft soll aus Vorsichtsgründen nicht erfolgen, während eine Anwendung in der Stillzeit (nach den ersten Tagen nach der Geburt) möglich ist, wenn dies aus klinischer Sicht notwendig ist.

8 LITERATUR

- Adelborg K**, Szepligeti SK, Holland-Bill L, et al. Migraine and risk of cardiovascular diseases: Danish population based matched cohort study. *BMJ* 2018;360:k96
- Ashina M**, Dodick D, Goadsby PJ, et al. Erenumab (AMG 334) in episodic migraine: interim analysis of an ongoing open-label study. *Neurology* 2017;89(12):1237 – 43
- Ashina M**, Goadsby PJ, Reuter U, 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
- Ashina M**, Saper J, Cady R, et al. Eptinezumab in episodic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). *Cephalalgia* 2020;40(3):241 – 54
- Ashina M**, Tepper SJ, Gendolla A, et al. Long-term effectiveness of eptinezumab in patients with migraine and prior preventive treatment failures: extension of a randomized controlled trial. *J Headache Pain* 2023;24(1):155
- Baker B**, Schaeffler B, Beliveau M, et al. Population pharmacokinetic and exposure-response analysis of eptinezumab in the treatment of episodic and chronic migraine. *Pharmacol Res Perspect* 2020;8(2):e00567
- Barbanti P**, Egeo G, Proietti S, et al. Assessing the long-term (48-week) effectiveness, safety, and tolerability of fremanezumab in migraine in real life: insights from the multicenter, prospective, FRIEND3 study. *Neurol Ther* 2024;13(3):611 – 24
- Berger A**, Bloudek LM, Varon SF, et al. Adherence with migraine prophylaxis in clinical practice. *Pain Pract* 2012;12(7):541 – 9
- Brain SD**, Williams TJ, Tippins JR, et al. Calcitonin gene-related peptide is a potent vasodilator. *Nature* 1985;313(5997):54 – 6
- Bron C**, Sutherland HG, Griffiths LR. Exploring the hereditary nature of migraine. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2021;17:1183 – 94
- Castelli MS**, McGonigle P, Hornby PJ. The pharmacology and therapeutic applications of monoclonal antibodies. *Pharmacol Res Perspect* 2019;7(6):e00535
- Depre C**, Antalík L, Starling A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of erenumab on exercise time during a treadmill test in patients with stable angina. *Headache* 2018;58(5):715 – 23
- Detke HC**, Goadsby PJ, Wang S, et al. Galcanezumab in chronic migraine: the randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology* 2018;91(24):e2211 – e21
- Diener HC**, Förderreuther S, Kropp P, et al. Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1-Leitlinie, 2022, DGN und DMKG, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; abgerufen am 07.06.2024 unter: www.dgn.org/leitlinien
- Diener HC**, Holle D, Dresler T, et al. Chronic headache due to overuse of analgesics and anti-migraine agents. *Dtsch Arztebl Int* 2018;115(22):365 – 70
- Dodick DW**, Ashina M, Brandes JL, et al. ARISE: a phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia* 2018a;38(6):1026 – 37
- Dodick DW**, Silberstein SD, Bigal ME, et al. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018b;319(19):1999 – 2008
- Edvinsson L**, Haanes KA, Warfvinge K. Does inflammation have a role in migraine? *Nat Rev Neurol* 2019;15(8):483 – 90
- Evers S**, Marziniak M. Clinical features, pathophysiology, and treatment of medication-overuse headache. *Lancet Neurol* 2010;9(4):391 – 401
- Failla V**, Nikkels AF. Ustekinumab and herpes zoster. *Dermatology* 2011;222(2):119 – 22
- Foltz IN**, Karow M, Wasserman SM. Evolution and emergence of therapeutic monoclonal antibodies: what cardiologists need to know. *Circulation* 2013;127(22):2222 – 30
- Gaul C**, Gendolla A, Holle D, et al. Real-world experience of erenumab in patients with migraine in Germany: the SPECTRE study. *Pain Ther* 2024;13(6):1659 – 1678
- Goadsby PJ**, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol* 1993;33(1):48 – 56
- Goadsby PJ**, Reuter U, Hallstrom Y, et al. A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med* 2017;377(22):2123 – 32
- Goadsby PJ**, Silberstein SD, Yeung PP, et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of fremanezumab in migraine: a randomized study. *Neurology* 2020;95(18):e2487 – e99
- Göbel H**, Schlegel E, Jaeger K, et al. Assessment of prolonged safety and tolerability of erenumab in migraine patients in a long-term open-label study (APOLLON). *J Headache Pain* 2024;25(1):157
- Gottschalk C**, Buse DC, Marmura MJ, et al. The importance of an early onset of migraine prevention: an evidence-based, hypothesis-driven scoping literature review. *Ther Adv Neurol Disord* 2022;15:17562864221095902
- Hong JB**, Lange KS, Fitzek M, et al. Impact of a reimbursement policy change on treatment with erenumab in migraine – a real-world experience from Germany. *J Headache Pain* 2023;24(1):144
- IHS. Headache** Classification Committee of the International Headache Society (IHS); The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;38(1):1 – 211
- International Headache Society**. Klassifikation der International Headache Society; Internationale Klassifikation von Kopfschmerzkrankungen, 3. Auflage (ICHD-3). <https://ichd-3.org/de/1-migrane/>. 2021, abgerufen am 24.07.2024
- Jeong S**, Choi S, Park SM, et al. Incident and recurrent herpes zoster for first-line bDMARD and tsDMARD users in seropositive rheumatoid arthritis patients: a nationwide cohort study. *Arthritis Res Ther* 2022;24(1):180
- Johnson KW**, Morin SM, Wroblewski VJ, et al. Peripheral and central nervous system distribution of the CGRP neutralizing antibody [(125)I] galcanezumab in male rats. *Cephalalgia* 2019;39(10):1241 – 8
- Kawata AK**, Shah N, Poon JL, et al. Understanding the migraine treatment landscape prior to the introduction of calcitonin gene-related peptide inhibitors: results from the assessment of tolerability and effectiveness in migraine patients using preventive treatment (ATTAIN) study. *Headache* 2021;61(3):438 – 54

- Krasenbaum LJ**, Pedarla VL, Thompson SF, et al. A real-world study of acute and preventive medication use, adherence, and persistence in patients prescribed fremanezumab in the United States. *J Headache Pain* 2022;23(1):54
- Kurth T**, Winter AC, Eliassen AH, et al. Migraine and risk of cardiovascular disease in women: prospective cohort study. *BMJ* 2016;353:i2610
- Labastida-Ramirez A**, Caronna E, Gollion C, et al. Mode and site of action of therapies targeting CGRP signaling. *J Headache Pain* 2023;24(1):125
- Lipton RB**, Goadsby PJ, Smith J, et al. Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2. *Neurology* 2020;94(13):e1365 – e77
- May A**, Schulte LH. Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. *Nat Rev Neurol* 2016;12(8):455 – 64
- Obach V**, Velasco F, Alvarez Escudero R, et al. Long-term effectiveness and tolerability of galcanezumab in patients with migraine excluded from clinical trials: real world evidence of 1055 patients with 1 year follow-up from the Galca-Only registry. *J Headache Pain* 2023;24(1):157
- Pascual J**, Panni T, Dell'Agnello G, et al. Preventive treatment patterns and treatment satisfaction in migraine: results of the OVERCOME (EU) study. *J Headache Pain* 2023;24(1):88
- Porst M**, Wengler A, Leddin J, et al. Migraine and tension-type headache in Germany: prevalence and disease severity from the BURDEN 2020 Burden of Disease Study. *J Health Monit* 2020;5(Suppl 6):2 – 24
- Pozo-Rosich P**, Detke HC, Wang S, et al. Long-term 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
- Pozo-Rosich P**, Dolezil D, Paemeleire K, et al. Early use of erenumab vs nonspecific oral migraine preventives: the APPRAISE randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2024; 81(5):461-470
- Rattanawong W**, Rapoport A, Srikiatkachorn A. Neurobiology of migraine progression. *Neurobiol Pain* 2022;12:100094
- Reuter U**, Ehrlich M, Gendolla A, 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
- Rhyne C**, Cohen JM, Seminerio MJ, et al. Burden of migraine with acute medication overuse or psychiatric comorbidities and treatment with CGRP pathway-targeted monoclonal antibodies: a review. *Medicine (Baltimore)* 2023;102(23):e33874
- Riesco N**, Perez-Alvarez AI, Verano L, et al. Prevalence of cranial autonomic parasympathetic symptoms in chronic migraine: usefulness of a new scale. *Cephalalgia* 2016;36(4):346 – 50
- Rote Liste**. Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen und bestimmter Medizinprodukte). Rote Liste Service GmbH (Verlag) 2024; ISBN 978-3-911149-00-6
- Sacco S**, Amin FM, Ashina M, 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
- Schwedt TJ**, Alam A, Reed ML, et al. Factors associated with acute medication overuse in people with migraine: results from the 2017 migraine in America symptoms and treatment (MAST) study. *J Headache Pain* 2018;19(1):38
- Silberstein SD**, Dodick DW, Bigal ME, et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N Engl J Med* 2017;377(22):2113 – 22
- Skljarevski V**, Matharu M, Millen BA, et al. 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
- Spasevska I**, Duong MN, Klein C, et al. Advances in bispecific antibodies engineering: novel concepts for immunotherapies. *J Blood Disorders Transf* 2015;6(1):243
- Spekker E**, Tanaka M, Szabo A, et al. Neurogenic inflammation: the participant in migraine and recent advancements in translational research. *Biomedicines* 2021;10(1):76
- Stauffer VL**, Dodick DW, Zhang Q, et al. Evaluation of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2018;75(9):1080 – 8
- Steiner TJ**, Stovner LJ, Jensen R, et al. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. *J Headache Pain* 2020;21(1):137
- Straube A**, Broessner G, Gaul C, et al. Real-world effectiveness of fremanezumab in patients with migraine switching from another mAb targeting the CGRP pathway: a subgroup analysis of the Finesse Study. *J Headache Pain* 2023;24(1):59
- Tepper S**, Ashina M, Reuter U, 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
- Varnado OJ**, Manjelienskaia J, Ye W, et al. 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
- Wang YC**, Lin CW, Ho YT, et al. Increased risk of ischemic heart disease in young patients with migraine: a population-based, propensity score-matched, longitudinal follow-up study. *Int J Cardiol* 2014;172(1):213 – 6
- Weber K**, Ferderer T, Hubert M, et al. Tolerability of calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies and other monoclonal antibodies in adults with concurrent migraine and other medical conditions. *Cephalalgia Reports* 2024;7: doi: 25158163241230681
- 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

IMPRESSUM

AUTOR/EN

Prof. Dr. med. Dr. phil. Stefan Evers

Klinik für Neurologie, Krankenhaus Lindenbrunn, Coppenbrügge, Medizinische Fakultät Universität Münster

INTERESSENKONFLIKTE

Novartis Pharma GmbH (Autorenhonorar)

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Carmen Koch-Stork & Stefanie Blindert

KW MEDIPOINT, Bonn

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische Landesärztekammer wurde von CME MEDIPOINT, Neusäß organisiert.

Diese Fortbildung wurde von Novartis Pharma GmbH mit insgesamt 21.785 € finanziert.
Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung wird dadurch nicht beeinflusst.

BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachtern auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jeder Gutachter unterzeichnet eine Konformitätserklärung.

Diese Fortbildung ist auf www.cmemedipoint.de online verfügbar.