

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: 2760909015509240013 | Gültigkeit: 12.08.2026 – 12.08.2027

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 zweithäufigste 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. 2025]. Obwohl Migränekranke 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 Therapie-treue 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 geschätzt [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. 2025].

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 internationalen Klassifikation von Kopfschmerzkrankungen (ICHD-3) aufgeführt. Zu den charakteristischen Merkmalen der Migräne zählen [Diener et al. 2025, 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 %),
 - 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
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
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
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].

ICHD-3: 3. Auflage der Internationalen Klassifikation von Kopfschmerzkrankungen.

3 AKTUELLE VERSORGUNGSSITUATION DER PATIENTEN MIT MIGRÄNEPROPHYLAXE IN DEUTSCHLAND

Ziel der medikamentösen Prophylaxe ist es, Häufigkeit, Schwere und Dauer der Migräneattacken zu reduzieren sowie einer Kopfschmerzchronifizierung durch Übergebrauch von Akutmedikation bei Migräne vorzubeugen. Die Wirksamkeit einer Migräneprophylaxe ist definiert als eine Reduktion der Anfallshäufigkeit bei episodischer Migräne um $\geq 50\%$, bei chronischer Migräne um $\geq 30\%$.

Die Indikation für eine medikamentöse Migräneprophylaxe besteht gemäß aktueller S1-Leitlinie [Diener et al. 2025] unter anderem bei:

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

3.1 HOHE ABRUCHRATE BEI UNSPEZIFISCHER MIGRÄNEPROPHYLAXE

Bei Anwendung unspezifischer 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. 2025, Kawata et al. 2021, Pascual et al. 2023]. Retrospektive Analysen aus amerikanischen Datenbanken und auch eine Online-Umfrage aus Deutschland zeigten, dass etwa 80 % der Migränepatienten eine unspezifische Migräneprophylaxe innerhalb von 12 Monaten abbrechen. [Hepp et al. 2015, Rimele et al. 2023]. Die Gründe für den Abbruch der Medikamenteneinnahme waren die Vermeidung von Nebenwirkungen sowie der Eindruck mangelnder Wirksamkeit [Kawata et al. 2021, Rimele et al. 2023]. Eine mangelnde Prophylaxe kann den Gebrauch von Akutmedikation stark erhöhen.

3.2 ÜBERGEBRAUCH VON AKUTMEDIKATION

Der Übergebrauch von Akutmedikation bei Migräne kann einen Medikamentenübergebrauchskopfschmerz (MOH) auslösen. Die Prävalenz von MOH 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 Migränepatienten (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 Akutmedikation gilt als wesentlicher Risikofaktor für eine Chronifizierung der Migräne (**s. auch Kapitel 4**) [May, Schulte 2016], weshalb eine Beendigung des Medikamentenübergebrauchs angestrebt werden sollte. Traditionell erfolgt die Behandlung des MOH durch einen abrupten Entzug der Akutmedikation mit anschließender Einleitung einer prophylaktischen Therapie [Evers, Marziniak 2010]. Aktuelle Studien legen jedoch nahe, dieses Konzept neu zu bewerten: Monoklonale Anti-CGRP-Antikörper zur Migräneprophylaxe waren in klinischen Studien auch ohne vorausgehende Medikamentenpause (Entzugs-

therapie) wirksam. Beispielsweise wurde für Erenumab gezeigt, dass eine prophylaktische Behandlung zu einer Reduktion des Akutmedikationsgebrauchs und zur Re-

mission des MOH führte und diese auch über ein Jahr aufrechterhalten werden konnte [Silvestro et al. 2025, Tepper et al. 2024, Tepper et al. 2025].

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 (mit oder ohne Aura) 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 Migränapatienten. 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, Schulte 2016, Rattanawong et al. 2022].

Die wichtigsten (veränderbaren) Risikofaktoren für CM sind [May, 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**).

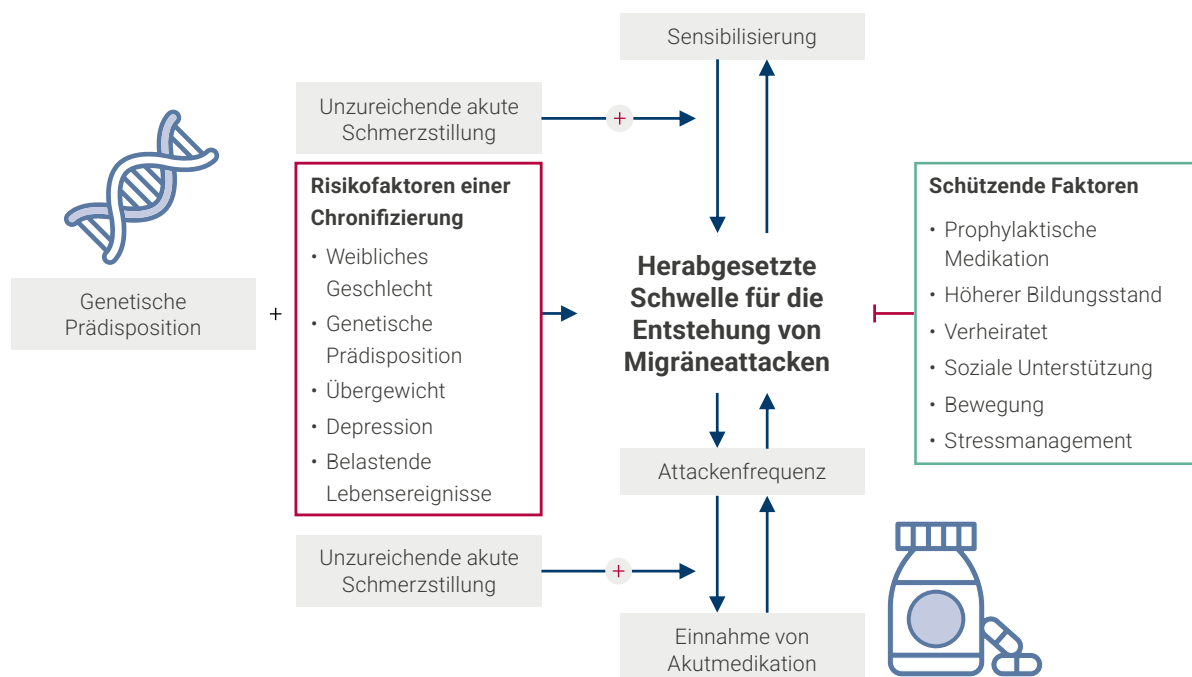


Abbildung 1: Die Chronifizierung der Migräne ist multifaktoriell; modifiziert nach [May und Schulte 2016].

Prädisponierende Faktoren in Verbindung mit häufigen Kopfschmerzen senken die Schwelle für Migräneanfälle und erhöhen im Zusammenspiel mit zusätzlichen Triggerfaktoren (z. B. Stress, hormonelle Veränderungen, Änderungen im Schlafrhythmus) das Risiko einer CM [May, 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, 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

gegenüber 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 den klassischen unspezifischen Prophylaktika deutlich höher ist [Diener et al. 2025, 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 (HER-MES) 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 unspezifischen oralen 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 APPRAISE*), die einen Anti-CGRP-mAK mit oralen, unspezifischen Prophylaktika im Allgemeinen verglich, konnte dies bestätigen. Patienten unter 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 2025]) sind je nach Anti-CGRP-mAK Verabreichungen alle vier Wochen (bzw. monatlich) bis hin zu vierteljährlich möglich (**Tabelle 2**) [Rote Liste 2025]. Dank der hochspezifischen Bindung (**s. auch Kapitel 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 2025].

Tabelle 2: Übersicht über die Dosierung, Verabreichung und bundesweite Praxisbesonderheit der zur Migräneprophylaxe zugelassenen mAK; modifiziert nach [Diener et al. 2025, Rote Liste 2025]; Januar 2026.

mAK	Zielstruktur	Dosierung/ Dosierungsintervall	Verabreichungsweg	Bundesweite Praxisbesonderheit
Eptinezumab	CGRP (Ligand)	100-mg- bzw. 300-mg-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, alle 12 Wochen	Intravenös (medizinisches Fachpersonal)	Keine bundesweite Praxisbesonderheit ^a
Erenumab	CGRP-Rezeptor	Fertigpen, 70 bzw. 140 mg alle 4 Wochen	Subkutan (Selbstinjektion)	Bundesweite Praxisbesonderheit nach 1 Vorthherapie ^b
Fremanezumab	CGRP (Ligand)	Fertigpen, 225 mg einmal monatlich oder 675 mg alle 3 Monate	Subkutan (Selbstinjektion)	Bundesweite Praxisbesonderheit nach 4 – 5 Vorthapien ^{†,c}
Galcanezumab	CGRP (Ligand)	Fertigpen, 120 mg einmal monatlich*	Subkutan (Selbstinjektion)	Bundesweite Praxisbesonderheit nach 4 – 5 Vorthapien ^{†,d}

^aEptinezumab: https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/arzneimittel/verhandlungen_nach_amnog/ebv_130b/wirkstoff_1718145.jsp. Informationen zum Geltungsbereich der jeweiligen Praxisbesonderheit. ^bErenumab: Die Praxisbesonderheit gilt ausschließlich für: Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, bei denen die Therapie mit mindestens einer Migräneprophylaxe (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin oder Clostridium Botulinumtoxin Typ A) erfolglos war oder diese nicht vertragen wurde. Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die für keinen der genannten Wirkstoffe zur Migräneprophylaxe geeignet sind. Die Nichteignung ist zu dokumentieren. Weitere Voraussetzungen unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/amnog_praxisbesonderheiten/18083pb20181101.pdf. Die Praxisbesonderheit für Erenumab schafft eine Situation, die landläufig als „Budgetneutralität“ bekannt ist. ^cFremanezumab: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/amnog_praxisbesonderheiten/19038pb20190515.pdf. ^dGalcanezumab: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/amnog_praxisbesonderheiten/19025pb20200401.pdf.

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

[†]Vorthapien mit Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin (und bei chronischer Migräne Onabotulinumtoxin A).

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. Es ist nicht bekannt, ob Anti-CGRP-mAK in die menschliche Muttermilch übergehen. Humane Immunglobulin-G-[IgG]-AK sind in den ersten Tagen nach der Geburt in der Muttermilch nachweisbar, wobei die Konzentration danach auf niedrige Werte absinkt. Folglich könnte bei klinischer Notwendigkeit eine Anwendung während der späteren Stillzeit in Betracht gezogen werden [Fachinfo-Service 2025a, Fachinfo-Service 2025b, Fachinfo-Service 2026].

In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass bei der Mehrheit der Patienten, die auf die Therapie angesprochen haben, ein klinischer Nutzen innerhalb von drei Monaten auftrat. Bei hochfrequenter episodischer Migräne konnte gezeigt werden, dass etwa die Hälfte jener Patienten, die bis zu zwölf Wochen nicht auf eine Behandlung mit Anti-CGRP-mAK reagierten, noch nach bis zu 24 Wochen einen Behandlungserfolg erzielen konnten [Barbanti et al. 2024a]. Auch bei der chronischen Migräne kann ein verzögertes Ansprechen auftreten, sodass die Wirksamkeit einer Anti-CGRP-mAK-Therapie frühestens nach drei Monaten bzw. je nach Fachinformation beurteilt werden sollte [Diener et al., 2025]. 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. 2025, Sacco et al. 2022, Straube et al. 2023]. Zu berücksichtigen sind potenziell bestehende Unterschiede in der Erstattungsfähigkeit hinsichtlich der Vortherapien (**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-Ramírez 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, 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-Ramírez et al. 2023]. Die Expression erfolgt auch in Migräne-relevanten Arealen wie dem *Ganglion trigeminale*.

(Abbildung 2)

Rolle von CGRP im Prozess der neurogenen Entzündung

Die migränebedingte 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 glatte Muskulatur der Gefäße der intrakraniellen Arterien [Brain et al. 1985, Labastida-Ramírez 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-Ramírez 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. 2025, 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. 2025]. So traten auch im Rahmen der Zulassungsstudien mit Anti-CGRP-mAK bei manchen Patienten Autoantikörper (gelegentlich auch neutralisierende

Antikörper) auf [Rote Liste 2025], allerdings wurde kein Einfluss auf die Wirksamkeit oder Sicherheit festgestellt [Ashina et al. 2020, Detke et al. 2018, Lipton et al. 2020, Rote Liste 2025, 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].

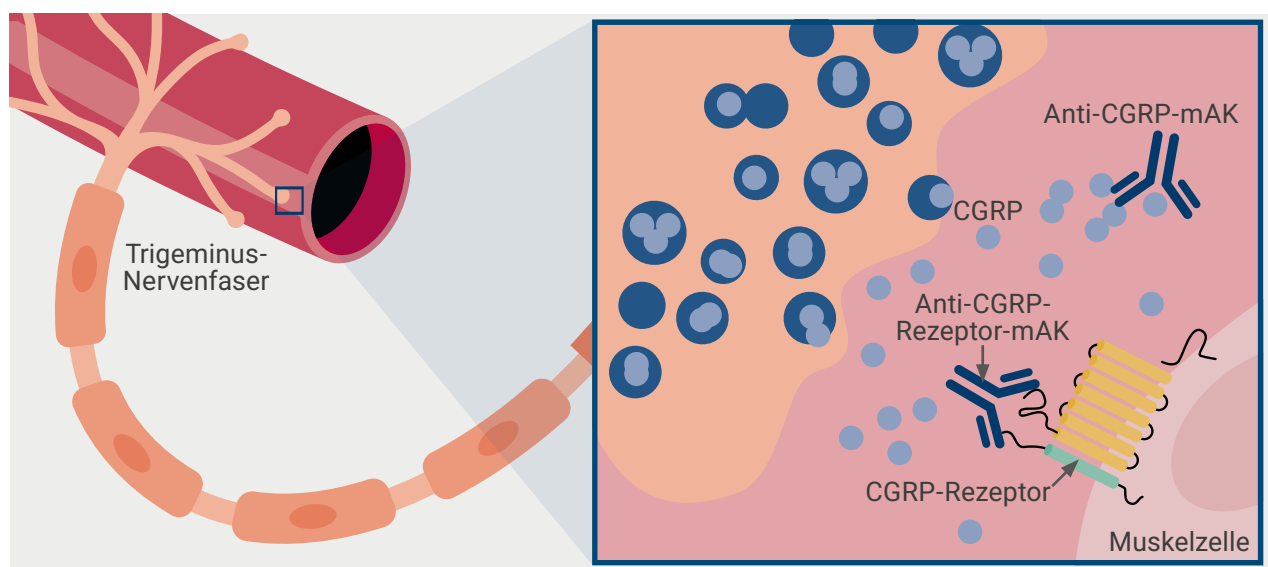


Abbildung 2: Schematische Darstellung des Mechanismus von Anti-CGRP-(Rezeptor-)Antikörpern; modifiziert nach [Edvinsson, Linde 2010]. CGRP: Calcitonin Gene-Related Peptide; mAK: monoklonaler Antikörper.

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 antimuriner Antikörper und folglich zu einer schnellen Clearance sowie bei weiterer Anwendung zu anaphylaktischen Reaktionen. Seither werden insbesondere humanisierte mAK (z. B. Eptinezumab, Fremanezumab und Galcanezumab) sowie vollständig humane mAK (z. B. Erenumab) 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 Kapitel 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, ohne dass insgesamt ein erhöhtes oder immunsuppressionsbedingtes Infektionsrisiko nachgewiesen wurde [Rote Liste 2025]. 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 2025].

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 2025].

Erste Langzeitdaten nach fünf Jahren andauernder Therapie zeigten eine anhaltende Reduktion der monatlichen Migränetage und eine Verbesserung der *Patient-Reported Outcomes* ohne neue Sicherheitsbedenken zu generieren [Ashina et al. 2021] (s. auch Kapitel 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 persön-

lichen 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 [Castelli et al. 2019].

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 (BL) 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 BL bis Woche 12 sowohl bei monatlicher Frema-

nezumab-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. 2024b], auch bei Migränepatienten mit mehrfachem (> 3) Therapieversagen, gleichzeitigem Medikamentenübergebrauch und/oder psychiatrischen Komorbiditäten [Barbanti et al. 2024b, Goadsby et al. 2020].

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 BL beobach-

tet (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-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]: 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]: - 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]: - 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]: - 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]: - 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]: - Klinisch relevante, anhaltende Verringerung der Migräne-induzierten Beeinträchtigung (erfasst mittels HIT-6) - 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
	Phase-III-Studie zur Prävention von EM (PROMISE-1) [Ashina et al. 2020]: • 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
	Phase-III-Studie zur Prävention von CM (PROMISE-2) [Lipton et al. 2020]: • 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
	Langzeitdaten
	48-wöchige Verlängerung der DELIVER-Studie [Ashina et al. 2023]: • 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
Fremanezumab	Zulassungsdaten
	Phase-III-Studie zur Prävention von EM [Dodick et al. 2018b]: • Signifikante Reduktion der MMD von 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 %)
	Phase-III-Studie zur Prävention von CM [Silberstein et al. 2017]: • 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
	48-wöchige Studie zur Prävention von CM bzw. hochfrequenter HFEM bei Patienten mit > 3 fehlgeschlagenen Therapien, gleichzeitigem Medikamentenübergebrauch und/oder psychiatrischen Komorbiditäten (FRIEND3) [Barbanti et al. 2024]: • 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
	52-wöchige Studie zur Prävention von EM und CM [Goadsby et al. 2020]: • Reduktion der MMD und der MHD von mindestens moderatem Schweregrad von 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
	Phase-III-Studie zur Prävention von CM (REGAIN) [Detke et al. 2018]: - Signifikante Reduktion der MHD unter 120 und 240 mg Galcanezumab vs. Placebo nach drei Monaten gegenüber BL ($p < 0,001$) - Unter Galcanezumab trat eine höhere Inzidenz von behandlungsbedingten Reaktionen an der Injektionsstelle und Sinusitis in der 240-mg-Gruppe im Vergleich zu Placebo auf
	Phase-III-Studie zur Prävention von EM (EVOLVE-1) [Stauffer et al. 2018]: - Signifikante Reduktion der MMD unter 120 und 240 mg Galcanezumab vs. Placebo nach sechs Monaten gegenüber 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
	Phase-III-Studie zur Prävention von EM (EVOLVE-2) [Skjarevski et al. 2018]: - Signifikante Reduktion der MMD unter 120 und 240 mg Galcanezumab vs. Placebo nach sechs Monaten gegenüber 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
	Langzeitdaten
	Einjährige Verlängerung des Galca-only-Registers [Obach et al. 2023]: - 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>) führen würden, bestätigt - Nur wenige Patienten setzten das Medikament wegen unzureichender Verträglichkeit ab
	Open-Label-Verlängerung (Monate 4 – 12) der REGAIN-Studie (Monate 1 – 3) [Pozo-Rosich et al. 2022]: - 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; HIT-6: Headache Impact Test. mAK: monoklonaler Antikörper; MHD: Anzahl Kopfschmerztag 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/Schlafstörung

Migränepatienten haben ein erhöhtes Risiko für eine Depression, insbesondere bei weiblichem Geschlecht und Migräne mit Aura. Zudem gibt es Hinweise auf eine familiäre Koaggregation von Migräne und Depression [Diener et al. 2025]. Eine komorbide Depression gilt als Risikofaktor für die Chronifizierung der Migräne und für Kopfschmerzen durch Übergebrauch von Akutmedikation [Diener et al. 2025]. In der Phase-IV-Studie UNITE führte Fremanezumab bei Patienten mit episodischer oder chronischer Migräne und komorbider Depression zu einer signifikanten Reduktion der

monatlichen Migränetage [Lipton et al. 2025]. *Post-hoc*-Analysen von Phase-III-Studien und REFORM-Registerdaten zeigten für Galcanezumab bzw. für Erenumab ebenfalls eine Reduktion der Migränetage bei komorbider Depression [Raffaelli et al., 2025, Smitherman et al., 2020].

Studiendaten belegen weiterhin, dass bei Patienten mit Migräne und begleitender Depression mit Erenumab, Fremanezumab oder Galcanezumab eine Reduktion der migränebedingten Alltagseinschränkung sowie der Depressivität und Angstsymptome erzielt werden konnte [Diener et al., 2025, Raffaelli et al., 2025, Lipton et al., 2025]. Des Weiteren konnte eine Migränebehandlung mit Erenumab auch die begleitenden Schlafstörungen reduzieren [Raffaelli et al.

2025]. Weiterhin konnte gezeigt werden, 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].

6.3.2 Autoimmunerkrankungen

Komorbide Autoimmunerkrankungen (z. B. Rheumatoide Arthritis) stellen keine Kontraindikation für die Anwendung eines Anti-CGRP-mAK dar [Rote Liste 2025]. 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 2025].

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. 2025, Rote Liste 2025].

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

Trotz hoher Belastung durch die Migräneerkrankung ist die unspezifische Migräneprophylaxe 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 von Tagen mit akutem Medikamentengebrauch und zu einer Verbesserung der Lebensqualität beitragen. Ihre Wirksamkeit, Sicherheit sowie Verträglichkeit wurden in umfangreichen Kurz- und Langzeitstudienprogrammen untersucht und belegt.

Eine frühe Behandlung der Migräne hat sich zur Vorbeugung von Chronifizierung als vorteilhaft erwiesen. Migräne ist häufig mit Depression und Angststörungen assoziiert, die ihrerseits das Risiko für eine Chronifizierung und für MOH erhöhen.

Studiendaten zeigten, dass Anti-CGRP-mAK die Migränebelastung und die komorbiden Depressions- und Angstsymptome sowie den Bedarf an Psychopharmaka signifikant reduzieren konnten.

Auch der MOH stellt einen wesentlichen Faktor der Migränechronifizierung dar. Aktuelle Evidenz spricht dafür, dass CGRP-mAK bei Migräne und MOH wirksam sind und auch ohne vorausgehende Entzugstherapie zu einer Reduktion des Medikamentenübergebrauchs und zur Remission von MOH führen konnten.

In der Praxis empfiehlt es sich, die Wirksamkeit einer Anti-CGRP-mAK-Therapie frühestens nach drei Monaten, bzw. je nach Fachinformation zu beurteilen, da auch ein verzögertes Ansprechen bei hochfrequenter episodischer und bei chronischer Migräne gezeigt werden konnte. Bei unzureichendem Ansprechen kann auch ein Wechsel auf einen anderen Anti-CGRP-mAK erwogen werden.

8 LITERATUR

- Adelborg K**, et al. *Bmj*. 2018;360:k96.
- Ashina M**, et al. *Neurology*. 2017;89(12):1237-1243.
- Ashina M**, et al. *Cephalalgia*. 2020;40(3):241-254.
- Ashina M**, et al. *Eur J Neurol*. 2021;28(5):1716-1725.
- Ashina M**, et al. *J Headache Pain*. 2023;24(1):155.
- Baker B**, et al. *Pharmacol Res Perspect*. 2020;8(2):e00567.
- Barbanti P**, et al. *J Neurol*. 2024a;271(5):2434-2443.
- Barbanti P**, et al. *Neurol Ther*. 2024b;13(3):611-624.
- Brain SD**, et al. *Nature*. 1985;313(5997):54-56.
- Bron C**, Sutherland HG, Griffiths LR. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2021;17:1183-1194.
- Castelli MS**, McGonigle P, Hornby PJ. *Pharmacol Res Perspect*. 2019;7(6):e00535.
- Depre C**, et al. *Headache*. 2018;58(5):715-723.
- Detke HC**, et al. *Neurology*. 2018;91(24):e2211-e2221.
- Diener H**, et al. *Deutsche Gesellschaft für Neurologie*. 2025.
- Diener HC**, et al. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(22):365-370.
- Dodick DW**, et al. *Cephalalgia*. 2018a;38(6):1026-1037.
- Dodick DW**, et al. *Jama*. 2018b;319(19):1999-2008.
- Edvinsson L**, Linde M. *Lancet*. 2010;376(9741):645-655.
- Edvinsson L**, Haanes KA, Warfvinge K. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(8):483-490.
- Evers S**, Marziniak M. *Lancet Neurol*. 2010;9(4):391-401.
- Fachinfo-Service**. 2025a. <https://www.fachinfo.de/fi/detail/022119/aimovig-r-70-mg-140-mg-injektionsloesung-fertigspritze-und-fertigpen> (zuletzt abgerufen im Dezember 2025).
- Fachinfo-Service**. 2025b. <https://www.fachinfo.de/fi/detail/022533/ajovy-225-mg-injektionsloesung-in-fertigspritze-fertigpen> (zuletzt abgerufen im Dezember 2025).
- Fachinfo-Service**. 2026. <https://www.fachinfo.de/fi/detail/022287/emgality-r-120-mg-injektionsloesung-in-einem-fertigpen> (zuletzt abgerufen im Januar 2026).
- Gaul C**, et al. *Pain Ther*. 2024;13(6):1659-1678.
- Goadsby PJ**, Edvinsson L. *Ann Neurol*. 1993;33(1):48-56.
- Goadsby PJ**, et al. *N Engl J Med*. 2017;377(22):2123-2132.
- Goadsby PJ**, et al. *Neurology*. 2020;95(18):e2487-e2499.
- Göbel H**, et al. *J Headache Pain*. 2024;25(1):157.
- Gottschalk C**, et al. *Ther Adv Neurol Disord*. 2022;15:17562864221095902.
- Hepp Z**, et al. *Cephalalgia*. 2015;35(6):478-488.
- Hong JB**, et al. *J Headache Pain*. 2023;24(1):144.
- International Headache Society**. 2021. Klassifikation der International Headache Society; Internationale Klassifikation von Kopfschmerzerkrankungen, 3. Auflage (ICHD-3). <https://ichd-3.org/de/1-migrane/> (zuletzt abgerufen am 10.06.2026).
- IHS**. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211.
- Johnson KW**, et al. *Cephalalgia*. 2019;39(10):1241-1248.
- Kawata AK**, et al. *Headache*. 2021;61(3):438-454.
- Krasenbaum LJ**, et al. *J Headache Pain*. 2022;23(1):54.
- Kurth T**, et al. *Bmj*. 2016;353:i2610.
- Labastida-Ramírez A**, et al. *J Headache Pain*. 2023;24(1):125.
- Lipton RB**, et al. *JAMA Neurol*. 2025;82(6):560-569.
- Lipton RB**, et al. *Neurology*. 2020;94(13):e1365-e1377.
- May A**, Schulte LH. *Nat Rev Neurol*. 2016;12(8):455-464.
- Obach V**, et al. *J Headache Pain*. 2023;24(1):157.
- Porst M**, et al. *J Health Monit*. 2020;5(Suppl 6):2-24.
- Pozo-Rosich P**, et al. *Curr Med Res Opin*. 2022;38(5):731-742.
- Pozo-Rosich P**, et al. *JAMA Neurol*. 2024;81(5):461-470.

- Raffaelli B**, et al. *Eur J Neurol*. 2025;32(11):e70402.
- Rattana Wong W**, Rapoport A, Srikiatkachorn A. *Neurobiol Pain*. 2022;12:100094.
- Reuter U**, et al. *Cephalalgia*. 2022;42(2):108-118.
- Reuter U**, et al. *Neurology*. 2024;102(10):e209349.
- Rhine C**, et al. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(23):e33874.
- Riesco N**, et al. *Cephalalgia*. 2016;36(4):346-350.
- Rimmele F**, et al. *Scientific Reports*. 2023;13(1):4546.
- Rote Liste**. Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen und bestimmter Medizinprodukte). ISBN 978-3-911149-11-22025.
- Sacco S**, et al. *J Headache Pain*. 2022;23(1):67.
- Schwedt TJ**, et al. *J Headache Pain*. 2018;19(1):38.
- Silberstein SD**, et al. *N Engl J Med*. 2017;377(22):2113-2122.
- Silvestro M**, et al. *Cephalalgia*. 2025;45(6):3331024251329808.
- Skljarevski V**, et al. *Cephalalgia*. 2018;38(8):1442-1454.
- Smitherman TA**, et al. *Headache*. 2020 Nov;60(10):2202-2219.
- Spekker E**, et al. *Biomedicines*. 2021;10(1).
- Stauffer VL**, et al. *JAMA Neurol*. 2018;75(9):1080-1088.
- Steiner TJ**, et al. *J Headache Pain*. 2020;21(1):137.
- Straube A**, et al. *J Headache Pain*. 2023;24(1):59.
- Tepper S**, et al. *Lancet Neurol*. 2017;16(6):425-434.
- Tepper SJ**, et al. *JAMA Neurology*. 2024;81(11):1140-1149.
- Tepper SJ**, et al. *Eur J Neurol*. 2025;32(8):e70328.
- Varnado OJ**, et al. *Patient Prefer Adherence*. 2022;16:821-839.
- Wang YC**, et al. *Int J Cardiol*. 2014;172(1):213-216.
- Weber K**, et al. *Cephalalgia Reports*. 2024;7:25158163241230681.
- Yuan H**, Spare NM, Silberstein SD. *Headache*. 2019;59 Suppl 2:20-32.



<https://cmemedipoint.de/neurologie/antikoerper-migraene/>

LERNKONTROLLFRAGEN

Die Lernkontrollfragen lassen sich **online** beantworten.

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

1) Welche Aussage zur Prävalenz von Migräne in Deutschland ist **korrekt**?

- a. Männer und Frauen sind gleichermaßen häufig betroffen.
- b. Die Prävalenz ist bei Männern zwischen 60 und 80 Jahren am höchsten.
- c. Migräne tritt vor allem nach dem 60. Lebensjahr auf.
- d. Frauen sind zwischen 20 und 50 Jahren bis zu dreimal häufiger betroffen als Männer.
- e. Frauen sind generell seltener betroffen.

2) Welches der folgenden ist **kein charakteristisches Merkmal** während einer Migräneattacke?

- a. Heftige, häufig einseitige pulsierend-pochende Kopfschmerzen
- b. Zunahme der Intensität bei körperlicher Betätigung
- c. Gesteigerter Appetit
- d. Lichtscheu und Lärmempfindlichkeit
- e. Aktivierung des Parasympathikus (insbesondere leichtes Augentränen)

3) Wie hoch ist die Abbruchrate nach zwölf Monaten bei unspezifischen oralen Prophylaktika?

- a. Etwa 85 – 95 %
- b. Etwa 75 – 85 %
- c. Etwa 65 – 75 %
- d. Etwa 55 – 65 %
- e. Etwa 45 – 55 %

4) Welche Aussage zum Medikamentenübergebrauch (MO) ist **korrekt**?

- a. Eine übermäßige Einnahme von Akutmedikation kann zu einer Chronifizierung der Migräne führen.
- b. Die Prävalenz von durch MO verursachtem Kopfschmerz liegt bei etwa 5 % aller Patienten mit chronischen Kopfschmerzen.
- c. Anti-*Calcitonin-Gene-Related-Peptide*-(CGRP-) Antikörper sind nur wirksam, wenn vorher ein vollständiger Entzug der Akutmedikation erfolgt.
- d. Nur etwa 2 % der befragten Patienten einer amerikanischen Studie waren von einem Übergebrauch von Akutmedikation betroffen.
- e. Rauchen und Bewegungsmangel haben keinen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit eines MO.

5) Welches Kriterium gilt **nicht** als schützender Faktor vor einer Chronifizierung der Migräne?

- a. Prophylaktische Medikation
- b. Bewegung
- c. Stressmanagement
- d. Depression
- e. Soziale Unterstützung

6) Welche Aussage beschreibt den Zusammenhang zwischen CGRP und der Migräne **korrekt**?

- a. Der CGRP-Spiegel verändert sich während einer Migräneattacke nicht messbar.
- b. CGRP ist ein Neuropeptid ohne Beteiligung an nozizeptiver Signalübertragung.
- c. Der CGRP-Spiegel steigt während eines Migräneanfalls signifikant an und normalisiert sich beim Abklingen der Kopfschmerzen.
- d. CGRP wird nur bei Spannungskopfschmerzen freigesetzt.
- e. Die Wirkung von Triptanen ist unabhängig von Veränderungen des CGRP-Spiegels.

7) Worauf beruht nach aktuellem Wissensstand hauptsächlich die **therapeutische Wirkung** von Anti-CGRP-monoklonalen Antikörpern (mAK)?

- a. Periphere CGRP-Blockade
- b. Zentrale CGRP-Blockade
- c. Dopaminerge Hemmung
- d. NMDA-Antagonismus
- e. Serotonerge Aktivierung

8) Welche Aussage zum Nutzen eines frühen Einsatzes von Migräneprophylaxe ist **falsch**?

- a. Anti-CGRP-(Rezeptor-)mAK zeigten einen schnellen Wirkeintritt.
- b. Klassische unspezifische orale Präventivtherapien erreichten ihre Wirkung oft erst nach einigen Wochen.
- c. Die Therapietreue war bei Anwendung von Anti-CGRP-mAK gegenüber klassischen, unspezifischen Prophylaktika deutlich niedriger.
- d. Eine wirkungsvolle Migräneprophylaxe konnte eine Chronifizierung verhindern.
- e. Ein Behandlungsbeginn mit Erenumab in einer früheren Therapielinie konnte zu einem besseren Ansprechen gegenüber einem Beginn nach mehreren fehlgeschlagenen prophylaktischen Therapien führen.

9) Bestimmen Sie, welche Aussagen (A-D) zu Anti-CGRP-mAK **zutreffen**:

- A** Die Halbwertszeit beträgt zwischen 27 und 30 Tagen, sodass Injektionen oft alle vier Wochen (bzw. monatlich) bis hin zu vierteljährlich möglich sind.
- B** Aktuell sind vier mAK zur Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patienten mit mind. vier Migränetagen pro Monat zugelassen.
- C** Anti-CGRP-mAK werden ohne relevante Leberbeteiligung eliminiert.
- D** Die Bindung an ihr Ziel ist hochspezifisch.
- a. Nur Aussage A und B sind richtig.
- b. Nur Aussage B und C sind richtig.
- c. Nur Aussage A und D sind richtig.
- d. Nur Aussage A, C und D sind richtig.
- e. Alle genannten Aussagen sind richtig.

10) Welche Aussage zur Depression bei Migrärepatienten ist **falsch**?

- a. Die Gabe von Anti-CGRP-mAK kann zur Reduktion des Verbrauchs an Antidepressiva führen.
- b. Eine komorbide Depression ist ein Risikofaktor für die Chronifizierung der Migräne und für Kopfschmerzen durch Medikamentenübergebrauch.
- c. Das Risiko für eine Depression ist bei Migrärepatienten unabhängig vom Geschlecht oder dem Vorliegen einer Aura.
- d. Migräne und Depression können gemeinsam auftreten und zeigen eine familiäre Koaggregation.
- e. Eine Verbesserung der Symptome einer migränebegleitenden Depression kann mit der Gabe von Anti-CGRP-mAK erzielt werden.

IMPRESSUM

AUTOR

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

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

INTERESSENKONFLIKTE

Honorare für Vorträge und Beratungen von folgenden Firmen: Eli Lilly, Lundbeck, Novartis, Teva

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Carmen Koch-Stork & Stefanie Blindert

KW MEDIPOINT, Bonn

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

Diese Fortbildung wurde von Novartis Pharma GmbH mit insgesamt 10.895 € 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.