

CGRP-Antikörper in der Migräneprophylaxe

Ein Überblick über die Zulassungsstudien bis heute

Dieser Beitrag bietet eine Übersicht über die Zulassungsstudien der 4 monoklonalen Anti-CGRP-Antikörpern für episodische und chronische Migräne, die untereinander aufgrund ihrer hohen Wirksamkeit und des günstigen Nebenwirkungsprofils weitgehend vergleichbar sind. Weiter diskutieren wir seither gewonnene Erkenntnisse aus Real-World-Daten zur längerfristigen Wirksamkeit, aber auch Sicherheits- und Nebenwirkungsprofile der verfügbaren Präparate. Abschliessend besprechen wir die in der Schweiz durch die Krankenkassen auferlegte obligatorische Therapiepause nach 12 Monaten, die dadurch restriktive Anwendung dieser hoch wirksamen Migräneprophylaktika mit den daraus resultierenden Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf.

Foto: z/vg



Katarina Alexandra Ebner

Foto: z/vg



Athina Papadopoulou

von **Katarina Alexandra Ebner¹**
und **Athina Papadopoulou¹**

Hintergrund

Das «calcitonin gene-related peptide» (CGRP) ist ein vasodilatatorisches Molekül, das in der Entstehung und vermutlich auch Chronifizierung der Schmerzkomponente der Migräne eine wichtige Rolle zu spielen scheint (1). Die neuen monoklonalen Anti-CGRP-Antikörper, die sich gegen CGRP (Eptinezumab, Fremanezumab und Galcanezumab) oder den CGRP-Rezeptor (Erenumab) richten, haben mittlerweile in der Migräneprophylaxe grossen Anklang gefunden. Sie gelten als gut verträgliche, hochwirksame, migränespezifische Therapie, selbst bei Migränepatienten, bei denen zuvor andere medikamentöse Migräneprophylaxen versagt haben (2–6). Die Anti-CGRP-Antikörper haben das Feld der Migräneprophylaxe revolutioniert und zeigen auf, wie neue pathophysiologische Erkenntnisse (Rolle des CGRP bei Migräne) zu neuen therapeutischen Erfolgen führen können (7, 8).

4 Anti-CGRP-Antikörper sind zurzeit in der Schweiz zur Therapie sowohl der episodischen- als auch der chronischen Migräne zugelassen und zeigen in den Real-World-Daten eine noch bessere Wirkung als in den Zulassungsstudien (2). Allerdings sind diese neuen Therapien mit jährlichen Kosten von über 6000 Franken bedeutend teurer als die «klassischen Migräneprophylaktika» (Betablocker, Flunarizin, Topiramate oder Amitriptylin) mit jährlichen Kosten von etwa 170 bis 350 Franken. Deswegen wird von den Krankenkassen derzeit limitierend gefordert, dass die Anti-CGRP-Antikörper erst dann eingesetzt werden, wenn «klassische Migräneprophylaktika» versagt haben.

Zulassungsstudien/Metaanalysen

Die Zulassungsstudien mit den Anti-CGRP-Antikörpern als Prophylaxe der episodischen (Tabelle 1) (9–14) und

der chronischen Migräne (Tabelle 2) (15–18) sind tabellarisch zusammengefasst. Insgesamt zeigt sich für alle 4 Antikörper ein vergleichbar gutes Wirkungs- sowie günstiges Nebenwirkungsprofil mit einer signifikanten Reduktion der monatlichen Migränetage (MMT).

Die Studiendesigns unterscheiden sich lediglich in Details. So war zum Beispiel der primäre Endpunkt in allen Studien (ausser bei der HALO-CM-Studie [17] mit Fremanezumab bei chronischer Migräne [Tabelle 2]) als «durchschnittliche Reduktion der MMT im Vergleich zur Baseline» definiert, wobei der Zeitraum, über den dieser Durchschnitt berechnet wurde, unterschiedlich gewählt wurde (meistens zwischen Monat 1 bis 3, in der STRIVE-Studie: Monat 4–6, in den EVOLVE-1- und EVOLVE-2-Studien: Monat 1–6). Die primären Endpunkte wurden in allen Studien erreicht und zeigten somit eine signifikante Überlegenheit der Anti-CGRP-Antikörper gegenüber Placebo. Darüber hinaus war in allen Studien der Anteil der Patienten, die eine Reduktion um mindestens 50% der MMT erreichten, unter Anti-CGRP-Antikörper signifikant höher als unter Placebo (Tabelle 2). Auch bei anderen Endpunkten, zum Beispiel beim Ausmass der migräneassoziierten funktionellen Beeinträchtigung, gemessen anhand des MIDAS-Fragebogens («Migraine Disability Assessment»), zeigte sich eine signifikante Verbesserung.

Eine Metaanalyse, die 21 randomisierte, kontrollierte Studien mit mehr als 13 000 Migränepatienten eingeschlossen hatte, zeigte unter den Anti-CGRP-Antikörpern im Vergleich zu Placebo eine durchschnittlich höhere Reduktion der MMT um 1,5 bei episodischer und um 2,24 Tage bei chronischer Migräne (19).

In lediglich einer Studie wurden bis dato die Verträglichkeit und die Effektivität eines Anti-CGRP-Antikörpers mit einer «klassischen Migräneprophylaxe» verglichen: In der randomisierten, kontrollierten Phase-IV-Studie HERMES wurde Erenumab gegenüber Topiramate verglichen (20). Mit dem primären Endpunkt «nebenwirkungsbedingter Studienabbruch» konnte gezeigt werden, dass in der Erenumabgruppe mit 10,6% signifikant weniger

¹ Klinik für Neurologie, Universitätsspital Basel und Universität

Übersicht der Zulassungsstudien mit Anti-CGRP-Antikörpern als Prophylaxe bei episodischer Migräne

Tabelle 1:

Anti-CGRP-Antikörper	Erenumab (Aimovig®)	Fremanezumab (Ajovy®)	Galcanezumab (Emgality®)
Name der Studie	ARISE Doddick et al. 2018 (10) NCT02483385	HALO EM Doddick et al. 2018 (12) NCT02629861	EVOLVE-2 Skjarevski et al. 2018 (14) NCT02614196
ClinicalTrials.gov Identifier	NCT02483385	NCT02629861	NCT02614196
Studiendesign	randomisiert, verblindet, placebokontrolliert, 2 Arme, Phase III	randomisiert, verblindet, placebokontrolliert, 3 Arme, Phase III	randomisiert, verblindet, placebokontrolliert, 3 Arme, Phase III
Anzahl Patienten (Placebo:Verum)	888 (224 : 223 : 219 : 222)	875 (291 : 317 : 319)	858 (212 : 213 : 433)
Baseline Patienteneigenschaften	Alter: 40,2 vs. 39,9 Weiblich (%): 88,8 vs. 83,8 MMT: 7,8 vs. 7,9	Alter: 40,4 vs. 41,3 Weiblich (%): 85,3 vs. 84,9 MMT: 9,1 vs. 9,2	Alter: 39 vs. 40,9 vs. 41,3 Weiblich (%): 85,7 vs. 83,6 vs. 85,2 MMT: 9,1 vs. 9,2 vs. 9,1
Prophylaktische Vortherapien	Keine Angaben	- während BL: 2,2% vs. 1,9% vs. 2,5% - früher: 37,6% vs. 37,5% vs. 37,3%	- früher: 59% vs. 64% vs. 59,4% - >1 Frustran: 18,8% vs. 18,8% vs. 18,2%
Randomisierung	1:1:1 - 300 mg - 100 mg - 30 mg - Placebo: iv, jeweils an Tag 0, Wochen 12, 24 und 36 (n=4x)	1:1:1 - 140 mg - 70 mg - Placebo: s.c. jeweils monatlich (= 6 x)	1:1:2 - 240 mg - 240 mg loading dose, dann 120 mg - Placebo: s.c. jeweils monatlich (= 6 x)
Interventionsdauer	60 Wochen (ca. 1 Jahr und 2 Monate)	12 Wochen (3 Monate)	6 Monate
Primärer Endpunkt	Änderung der MMT (Durchschnitt Monate 1-3) im Vergleich zur BL	Änderung der MMT (Durchschnitt Monate 1-3) im Vergleich zur BL	Änderung der MMT (Durchschnitt Monate 1-6) im Vergleich zur BL
Hauptergebnis	Reduktion MMT für: Verum: -2,9 MD: -3,9, p = 0,0182 LD: -4,0, p = 0,0046 vs. Placebo: -3,2	Reduktion MMT für: SHD: -3,7 LD: -3,2 vs. Placebo: -1,83, jeweils p < 0,001	Reduktion MMT für: HD: -4,2 LD: -4,3 vs. Placebo: -2,3, jeweils p < 0,001
Patienten mit ≥ 50% MMT-Reduktion (Tage pro Monat)	HD: 56,3%, p = 0,0001 MD: 49%, p = 0,0085 LD: 50,2%, p = 0,0064 vs. Placebo: 37,4%	HD: 50% LD: 43,3% vs. Placebo: 26,6%, jeweils p < 0,001	HD: 60,9% LD: 62,3% vs. Placebo: 38,6%, jeweils p < 0,001**
Reduktion der Akutmedikation (Tage pro Monat)	Keine Angaben	HD: -1,61 LD: -1,13 vs. Placebo: -0,20, jeweils p < 0,001	HD: -3,8 LD: -3,0 vs. Placebo: -1,9, jeweils p < 0,001
Nebenwirkungen (NW)	HD: 5,6% MD: 63,2% LD: 58,4% vs. Placebo: 59,5% Nausea***	HD: 55,5% LD: 57,3% vs. Placebo: 63% Infekt der oberen Atemwege: Verum: 6,4% vs. Placebo: 4,8% Schmerzen an der Injektionsstelle: Verum: 6% vs. Placebo: 4,2% vs. Placebo: 3,6%	HD: 71,5%, p = 0,017 LD: 65% vs. Placebo: 62,3% Schmerzen an der Injektionsstelle: HD: 8,8%, p = 0,089 LD: 9,3%, p = 0,774 vs. Placebo: 8,5%
Häufigste NW	HD: 2,2% MD: 2,2% LD: 4,1% vs. Placebo: 3,6%	Nasopharyngitis: HD: 11% LD: 9,9% vs. Placebo: 10% Schmerzen an der Injektionsstelle: HD: 0,3% LD: 3,2% vs. Placebo: 0,3%	LD: 65,5% vs. Placebo: 60,4% Schmerzen an der Injektionsstelle: HD: 20,5% LD: 16% vs. Placebo: 17,4%
Schwerwiegende NW	Verumgruppen: 1,7% vs. Placebo: 2,7%	HD: 1,9% LD: 2,5% vs. Placebo: 2,2%	HD: 3,1% LD: 2,2% vs. Placebo: 1,1%
Studienabbruch wegen NW	HD: 2,2% MD: 2,7% LD: 5,5% vs. Placebo: 2,7%	HD: 2,2% LD: 2,2% vs. Placebo: 2,5%	HD: 4% LD: 2,2% vs. Placebo: 1,7%
Zulassung als Migräneprophylaxe in der Schweiz	seit Mai 2022	seit März 2019	seit Dezember 2019

Abkürzungen: AK: Antikörper, MMT: monatliche Migränetage, Verum (aktive Substanz), BL: Baseline (Ausgangswerte vor Intervention), HD: high dose, SHD: single high dose, LD: low dose, randomized controlled trial (randomisierte, kontrollierte Studie) (randomized controlled trial), NW: (unerwünschte) Nebenwirkung, SAE: serious adverse event (schwerwiegende Nebenwirkung).

Bemerkungen:
 ** der mittlere Unterschied zwischen Verum und Placebo der ≥ 50% Response-Rate für HD: 2,5% (1,9 bis 3,2) und für LD: 2,6% (2,0 bis 3,4)
 *** der mittlere Unterschied zwischen Verum und Placebo von Reduktion der Akutmedikationseinnahme für HD: -1,6 (-2,1 bis -1,1) und LD: -1,8 (-2,3 bis -1,3)
 **** In der PROMISE-1-Studie wurde die am häufigsten berichtete Nebenwirkung (Infekt der oberen Atemwege) nicht als medikamentenassoziiert interpretiert (Infekt der oberen Atemwege: HD: 23 (10,3%), MD: 22 (9,9%), LD: 25 (11,4%), Placebo: 16 (7,2%), kein signifikanter Unterschied).

Tabelle 2:

Übersicht der Zulassungsstudien mit Anti-CGRP-Antikörpern als Prophylaxe chronischer Migräne

Anti-CGRP-Antikörper	Eptinezumab (Vyapti®)	Erenumab (Aimovig®)	Fremanezumab (Ajovy®)	Galcanezumab (Emgality®)
Name der Studie	PROMISE-2 Lipton et al. 2020 (15)	Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial, Tepper et al. 2017 (16)	HALOCM Siberstein et al. 2017 (17)	REGAIN Detke et al. 2018 (18)
ClinicalTrials.gov Identifier	NCT02974153	NCT02066415	NCT02621931	NCT02614261
Studiendesign	randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, 3 Arme, Phase III	randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, 3 Arme, Phase II	randomisiert, verblindet, placebokontrolliert, 3 Arme, Phase III	randomisiert, verblindet, placebokontrolliert, 3 Arme, Phase III
Anzahl Patienten (Placebo: Verum)	(350 : 356)	(190 : 191)	(379 : 376)	(279 : 279)
Baselinecharakteristika der Studienteilnehmer	Alter Jahre: 41 Weiblich (%): 89,7 MMT: 16,1	Alter Jahre: 42 Weiblich (%): 84,2 MMT: 17,8	Alter Jahre: 40,6 Weiblich (%): 88 MMT: 16	Alter Jahre: 41 Weiblich (%): 81,7 MMT: 19,2
Status nach medikamentösen Prophylaxen	keine Angaben	≥1 Frustran (%): 66 ≥2 Frustran (%): 48	Aktuell (%): 22,4	*8 (%): 79 ≥2 Frustran (%): 35
Medikamentenübergabe	1 : 1 : 1 300 mg 100 mg	2 : 2 : 3, stratifiziert nach Analgetikaübergabe 140 mg (2 x Verum s.c.) 70 mg (1 x Verum, 1 x Placebo s.c.)	keine Angaben	1 : 1 : 1 240 mg/Monat 240 mg loading dose, dann 120 mg/Monat
Studiendauer	12 Wochen Intervention, 28 Wochen Follow-up	12 Wochen blind, 12 Wochen Safety-Follow-up	12 Wochen verbindete Intervention	3 Monate verblindet, 7 Monate optional open-label 4 Monate Follow-up
Primärer Endpunkt	Änderung der MMT (Durchschnitt Monate 1 bis 3) im Vergleich zur BL	Änderung der MMT (Durchschnitt Wochen 9 bis 12) im Vergleich zur BL	Änderung der monatlichen Kopfschmerztage mindestens mittlerer Intensität (Durchschnitt Monate 1 bis 3) im Vergleich zur BL	Änderung der MMT (Durchschnitt Monate 1 bis 3) im Vergleich zur BL
Hauptergebnis	HD: -8,2** LD: -7,7 vs. Placebo: -5,6, jeweils p < 0,0001	HD: -6,6 LD: -6,6 vs. Placebo: -4,18, p < 0,0001	HD: -4,6*** LD: -4,3 vs. Placebo: -2,5, jeweils p < 0,0001	HD: -4,6 LD: -4,8 vs. Placebo: -2,7, jeweils p < 0,001
≥ 50% MMT-Reduktion	HD: 61,4% LD: 57,6% vs. Placebo: 39,3%, jeweils p = 0,0001	HD: 41% LD: 40% vs. Placebo: 23%, jeweils p = 0,0001	HD: 41% LD: 38% vs. Placebo: 18%, jeweils p < 0,0001	HD: 27,5% LD: 27,6% vs. Placebo: 15,4%, jeweils p < 0,001
Reduktion der Akutmedikation (Tage pro Monat)	HD: -3,5 LD: -3,3 vs. Placebo: -1,9, jeweils p < 0,0001	HD: -4,1 LD: -3,5 vs. Placebo: -1,6, jeweils p < 0,0001	HD: -4,2 LD: -3,7 vs. Placebo: -1,9, jeweils p < 0,0001	HD: -4,3 LD: -4,7 vs. Placebo: -2,2, jeweils p < 0,001
Nebenwirkungen (NW)	HD: 52% LD: 43,5%, vs. Placebo: 46,7%	kein signifikanter Unterschied der Nebenwirkungsprofile (Art und Frequenz) zwischen Verum und Placebo	HD: 71% LD: 70% vs. Placebo: 64%	HD: 57% LD: 58% vs. Placebo: 50%
Häufigste NW	Nausea*** HD: 3,4% LD: 1,7%, vs. Placebo: <1%	Schmerzen an der Injektionsstelle HD: 4% LD: 4%, vs. Placebo: 1%	Schmerzen an der Injektionsstelle HD: 26% LD: 30%, vs. Placebo: 28%	Schmerzen an der Injektionsstelle HD: 7% LD: 6%, vs. Placebo: 4%
Schwerwiegende NW	Verum: 7, vs. Placebo: 3	HD: 2 (1%), vs. Placebo: 7 (2%) LD: 6 (3%), vs. Placebo: 7 (2%)	HD: 5 (1%), vs. Placebo: 28% LD: 3 (<1%), vs. Placebo: 6 (2%)	HD: 5 LD: 1, vs. Placebo: 4
Studienabbruch wegen NW	HD: 8 (2,3%) LD: bei 3 (<1%), vs. Placebo: 2 (<1%)	HD: 2 (1%) LD: 0, vs. Placebo: 2 (<1%)	HD: 7 (2%) LD: 5 (1%), vs. Placebo: 8 (2%)	Verumgruppen: 5 Placebo: 6
Zulassung als Migräneprophylaxe in der Schweiz	seit Mai 2022	seit Juli 2018	seit März 2019	seit Dezember 2019

Abkürzungen: AK: Antikörper, MMT: monatliche Migränetage, Verum (aktive Substanz), BL: Baseline (Ausgangswerte vor Intervention), HD: high dose, SHD: single high dose, LD: low dose, RCT: randomized controlled trial (randomisierte, kontrollierte Studie) (randomized controlled trial), NW: (unerwünschte) Nebenwirkung, SAE: serious adverse event (schwerwiegende Nebenwirkung).

Bemerkungen:

*** In der HALOCM-Studie war der primäre Endpunkt nicht die Reduktion der MMT, sondern die Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage mindestens mittlerer Intensität. Die Resultate sind als Mittelwerte angegeben.

**** Die häufigste berichtete Nebenwirkung waren Nasopharyngitis (HD: 19 [5,3%], Placebo 22 [6%]) und Infekte der oberen Atemwege, die aber nicht als medikamentenassoziiert interpretiert wurden. In der Tabelle ist die häufigste Nebenwirkung aufgeführt, die als medikamentenassoziiert interpretiert wurde (Nausea).

Patienten das Studienmedikament wegen unerwünschter Nebenwirkungen absetzten als mit 38,9% in der Topiramatgruppe. Die Mehrheit setzte das jeweilige Medikament bereits innerhalb der ersten 6 Wochen ab. Darüber hinaus zeigten 55,4% Patienten unter Erenumab eine $\geq 50\%$ ige Reduktion der MMT, im Vergleich zu 31,2% unter Topiramat. Diese Resultate stimmen mit einer kürzlich publizierten Metaanalyse überein, welche die Anti-CGRP-Antikörper mit Topiramat indirekt anhand von 13 Studien verglichen hat und eine deutlich niedrigere «number needed to harm» unter Topiramat ($n = 9$) als unter den Anti-CGRP-Antikörpern ($n = 130$) zeigte (21). Auch die «Wahrscheinlichkeit, zu helfen oder zu schaden» («likelihood to help or harm, LLH»), fiel zu Gunsten der CGRP-Antikörper aus: CGRP-Antikörper vs. Topiramat (24:1 vs. 2:1).

Praktisches Applikationsart/Dosierung

Fremanezumab (Ajovy®) und Galcanezumab (Emgality®) richten sich gegen das CGRP-Molekül und werden subkutan (s.c.) verabreicht. Galcanezumab wird, nach initialer Aufsättigung mit 240 mg s.c. (2 Injektionen), in einer Dosierung von monatlich 120 mg s.c. verabreicht (22). Fremanezumab s.c. wird entweder monatlich in einer Dosierung von 225 mg verabreicht oder aber alle 3 Monate in einer Dosierung von 675 mg (23) (3 Spritzen à 225 mg). Erenumab (Aimovig®) richtet sich gegen den CGRP-Rezeptor und wird ebenfalls monatlich s.c. in einer Dosis von 70 mg oder 140 mg verabreicht (24). Initial galt die Limitation, mit einer tiefen Dosierung von 70 mg zu beginnen und erst nach 3 Monaten im Fall einer unzureichenden Wirkung eine Eskalation auf 140 mg zu evaluieren. Mittlerweile kann die Dosierung gemäss Einschätzung der behandelnden Neurologen zu jedem Zeitpunkt frei gewählt werden. Als einziger intravenös (i.v.) applizierbarer Antikörper ist Eptinezumab (Vyapti®) in der Schweiz seit Mai 2022 zugelassen. Eptinezumab richtet sich gegen das CGRP-Molekül und wird alle 3 Monate i.v. in einer Dosierung von 100 mg oder 300 mg verabreicht (25). Als derzeitige Empfehlung gilt, mit einer Dosierung von 100 mg zu beginnen und nur im Einzelfall eine Dosissteigerung auf 300 mg zu erwägen, wobei die Zulassungsstudien keinen regelhaften zusätzlichen Nutzen durch eine Dosissteigerung vermuten lassen. Die i.v. Verabreichung von Eptinezumab führt zu einem schnelleren Wirkungseintritt (maximale Plasmakonzentration innert ca. 3 Stunden erreicht) (26). Daraus könnte sich bei der Therapie des Status migraenosus ein potenzieller Nutzen ableiten lassen, der derzeit in der SMITE-Studie (status migrainosus inpatient treatment with eptinezumab) untersucht wird (27).

Limitationen durch die Krankenkassen in der Schweiz

Derzeit gelten in der Schweiz folgende Regelungen, damit eine Kostenübernahme durch die Krankenkasse gewährleistet ist:

Therapiebeginn: Bei episodischer Migräne mit ≥ 8 -monatlichen Migränetagen (MMT) oder bei chronischer Migräne (≥ 15 MMT) darf mit einem Anti-CGRP-Antikörper begonnen werden, wenn mindestens 2 «klassische Migräneprophylaktika» (Betablocker, Kalzium-

antagonisten, Antiepileptika oder Amitriptylin) wegen ungenügender Wirksamkeit und/oder Unverträglichkeit versagt haben oder wenn die zu Verfügung stehenden Klassen kontraindiziert sind (z. B. Kontraindikation für Flunarizin und Topiramat bei schwerer Depression sowie für Betablocker/Amitriptylin aus kardiologischen Gründen). Darüber hinaus muss die Migränediagnose seit ≥ 1 Jahr bestehen und die Attacken ≥ 4 Stunden dauern sowie mindestens 1 der folgenden Charakteristika aufweisen: i) Aura, ii) starke Schmerzintensität mit starker Übelkeit oder iii) starke Schmerzintensität mit starker Phono-/Photophobie. Ausserdem verlangen die Krankenkassen eine lückenlose Dokumentation der MMT in einem Migräne-/Kopfschmerztagebuch über mindestens 3 Monate vor Therapiebeginn sowie ein Fortführen dieser Dokumentation, um den Erfolg der Therapie zu überprüfen.

Therapiefortsetzung: Nur eine erfolgreiche Therapie darf fortgeführt werden. Eine Therapie gilt formal dann als erfolgreich, wenn eine Reduktion der MMT um mindestens 50% erreicht werden konnte. Das muss zurzeit 6 Monate nach Beginn der Therapie mit Anti-CGRP-Antikörpern von den behandelnden Neurologen evaluiert werden, damit die Kosten für weitere 6 Monate übernommen werden. Obwohl der Therapieerfolg bis dato lediglich anhand der Reduktion der MMT ($\geq 50\%$) definiert wird, könnte auch eine verbesserte Lebensqualität als Argument für eine Therapiefortführung herangezogen werden. Iannone et al. berichten, dass die zusätzliche Erfassung der migräneassoziierten Beeinträchtigung im Alltag mittels MIDAS-Fragebogen den Erfolg einer Therapie besser objektivieren könne als die alleinige Erhebung der MMT (28). Eine $< 50\%$ ige Reduktion der Kopfschmerzfrequenz und eine Abnahme der Kopfschmerzintensität oder der einschränkenden Begleitphänomene (z. B. Nausea, Photophobie) bei gleichbleibender Frequenz kann subjektiv bereits zu einer erheblichen Linderung des Leidendrucks und zu einer Verbesserung der Lebensqualität führen. Letzteres kann sich wiederum in einer Reduktion von Fehltagen an der Arbeit oder in der Schule widerspiegeln, was aus sozioökonomischer Perspektive wichtig ist.

Therapiepause: Gemäss derzeitigen Limitationen verlangt die Krankenkasse alle 12 Monate eine Therapiepause. Das wird durch die Beobachtung begründet, dass in den Zulassungsstudien 10 bis 20% der Migräniker selbst nach Absetzen der Anti-CGRP-Antikörper (im kurzfristigen Beobachtungszeitraum der Studien-Follow-ups) anhaltend von der Therapie profitierten (29).

Während in der initialen Zeit nach der Zulassung eine Therapiepause von mindestens 3 Monaten vorgeschrieben war, wurde die Regelung in der Schweiz inzwischen angepasst. Dank Real-World-Daten, die einen sukzessiven Wiederanstieg der MMT nach Pause der Anti-CGRP-Antikörper bei einem Grossteil der Migräniker zeigten (30–32), kann nun die Prophylaxe seit 2021 nach einem Wiederanstieg der MMT ≥ 8 Tage sofort wieder aufgenommen werden.

Real-World-Daten Wirksamkeit bestätigt

Bereits in den Open-Label-Extensions der randomisierten, kontrollierten Studien konnten die Wirksamkeit und die Sicherheit der Anti-CGRP-Antikörper über einen

Zeitraum bis 5 Jahre bestätigt werden (33, 34). Ausserdem stiegen mit zunehmender Therapiedauer die Ansprechraten weiter an. (34).

In Analysen von Real-World-Daten zeigte sich bei ähnlichem Nebenwirkungsprofil gar eine noch bessere Erfolgsrate des Therapieansprechens, dies auch bei Patienten mit zuvor erfolglosen Therapieversuchen mit klassischen Migräneprophylaktika (2). In einer Studie konnte bei Botox-Versagern mit chronischer Migräne mit Anti-CGRP-Antikörpern eine Reduktion der Kopfschmerzen erreicht werden (35).

Ein weiteres Beispiel einer Real-World-Kohortenstudie, die die Wirksamkeit der Anti-CGRP-Antikörper bei episodischer und chronischer Migräne bestätigt, ist die multizentrische italienische EARLY-Studie. Über 200 mit Erenumab therapierte Patienten wurden während mindestens 12 Monaten verfolgt. Es zeigte sich eine durchschnittliche MMT-Reduktion von zirka 4 Tagen bei episodischer und von zirka 13 Tagen bei chronischer Migräne (36). Ähnliche Resultate zeigte auch die GARLIT-Studie, die 163 Patienten unter Galcanezumab analysierte und eine MMT-Reduktion von 8 Tagen bei hochfrequenter episodischer und von 13 Tagen bei chronischer Migräne erreichte (37). Eine kürzere Studie mit Fremanezumab (FRIEND) berichtete ebenfalls von einer Abnahme der MMT nach 3 Monaten entsprechend einer Reduktion von zirka 5 Tagen und einer Konversion von chronischer zu episodischer Migräne in 75% der Fälle (38).

Prädiktoren für das Ansprechen

Bis dato gibt es keine validierten Prädiktoren für ein Therapieansprechen auf Anti-CGRP-Antikörper (29). Anhand retrospektiver Analysen wurden jedoch mögliche prädiktive Faktoren identifiziert: Während Allodynie positiv mit einem Therapieansprechen assoziiert zu sein schien, zeigten sich psychiatrische Komorbiditäten sowie die Anzahl der zuvor frustranen medikamentösen Migräneprophylaxen negativ mit einem Therapieerfolg assoziiert (36). In der EARLY-Studie war ein Ansprechen auf Erenumab mit höherer initialer Kopfschmerzfrequenz, dopaminergen Symptomen (Gähnen, Somnolenz, Nausea oder Emesis) sowie einseitiger Schmerzlokalisation assoziiert (39). Auch hier zeigten sich (insbesondere schlecht behandelte) psychiatrische Komorbiditäten sowie die Anzahl der zuvor fehlgeschlagenen medikamentösen Migräneprophylaxen negativ mit dem Therapieansprechen assoziiert (39).

Weitere potenzielle Prädiktoren umfassen einen tieferen Body-Mass-Index (BMI) (37), jüngeres Alter (38) sowie das Ansprechen auf Triptane (7, 40).

CGRP-Antikörper-Wechsel

Gemäss einer retrospektiven Analyse von Kopfschmerztagebüchern von Migränikern, die zwischen 2 CGRP-Antikörpern gewechselt haben (n = 25), kann ein Anti-CGRP-Antikörper-Wechsel bei Therapieversagern durchaus sinnvoll sein (41). Rund 32% der Erenumabversager, die nicht an täglichen Kopfschmerzen litten, wiesen nach Wechsel auf einen anderen Anti-CGRP-Antikörper (Galcanezumab oder Fremanezumab) eine klinisch relevante MMT-Reduktion (> 30%) auf (41). Therapieversager mit täglichen Kopfschmerzen konnten in dieser Analyse (n = 9) nicht von einem Anti-CGRP-Antikörper-Wechsel profitieren. Ob sich ein Antikörper-

wechsel in einer grösseren Population als sinnvoll erweist, bleibt offen. Derzeit gibt es in der Schweiz keine Zulassung für einen Antikörperwechsel aufgrund mangelnder Wirksamkeit, sondern nur bei schlechter Verträglichkeit (z. B. Obstipation).

Daten zur Therapiepause

Real-World-Daten haben gezeigt, dass die MMT bei den meisten Migränikern im Rahmen der Therapiepause wieder ansteigen (7, 30–32, 42). Während in einer Analyse von Gantenbein et al. im 3. Monat nach Absetzen der Therapie die MMT (noch) nicht wieder bis zu den Ausgangswerten (= vor Therapiebeginn) angestiegen waren (30), zeigte eine Analyse von Raffaelli et al. 3 Monate nach Therapieabbruch einen vollständigen Wiederanstieg der Kopfschmerztag auf die Ausgangssituation vor Therapiebeginn (31). Nebst einem Anstieg der MMT war eine Verschlechterung der psychometrischen Variablen in Bezug auf die Lebensqualität zu beobachten (43). In beiden Analysen begannen die meisten Patienten nach der obligaten Therapiepause wieder mit der Prophylaxe, was sich auch mit unserer Erfahrung aus der Praxis deckt.

Gemäss unserer Erfahrung erreichen nach Wiederbeginn glücklicherweise die meisten Migräniker ein erneut gutes Therapieansprechen. Eine Studie zeigte jedoch, dass rund ein Viertel der Patienten, die zuvor gut auf Anti-CGRP-Antikörper angesprochen hatten, nach der Pause nur noch ungenügend auf die erneute Therapie ansprachen (Reduktion der MMT < 30%) (44). Interessanterweise waren diese «non-re-responder» eine Subgruppe, die vor der Pause am meisten von der Therapie profitiert hatte (44). Die genauen pathophysiologischen Mechanismen, die hinter dieser Beobachtung stecken, sind noch unklar. Um den Verlauf des Therapieansprechens nach einer Pause besser zu verstehen, sind weitere Studien notwendig. Es ist derzeit ein wichtiges Anliegen, mögliche Prädiktoren zu finden, um Patienten zu erkennen, bei denen eine Therapiepause potenziell langfristig eine schwerwiegende Beeinträchtigung der Lebensqualität zur Folge hätte.

Die Real-World-Daten zur Verschlechterung des Zustands der Patienten nach Therapieunterbruch haben in einigen Ländern dazu geführt, dass die Therapiepause optional wurde. In der Schweiz sind Therapiepausen derzeit weiterhin obligatorisch, jeweils immer nach 12 Monaten Behandlung (siehe oben, unter «Limitationen durch die Krankenkassen in der Schweiz»).

Letztlich scheint bei einem kleinen Teil der Patienten der therapeutische Effekt den pharmakologischen Effekt der Anti-CGRP-Antikörper zu überdauern (30). Eine Erklärung dafür könnten möglicherweise eine natürliche Verbesserung innerhalb des meist episodischen Verlaufs der Migräne, geänderte Lebensumstände während der Behandlungsperiode (Jobwechsel, Stressreduktion usw.) oder eine erfolgreiche Reduktion eines Medikamentenüberkonsums sein (30).

Verträglichkeit und Sicherheit

In den Zulassungsstudien zählten zu den häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen Reaktionen an der Injektionsstelle (Schmerzen, Rötung, Schwellung, Verhärtungen) und Infekte der oberen Atemwege. Die Nebenwirkungsprofile zeigten sich in den verschiedenen

Interventions- und Placebogruppen weitgehend vergleichbar (9, 10, 13–17). Lediglich in der REGAIN- (18) sowie in der HALO-EM-Studie (12) zeigten sich nur bei der hohen Verumdosis jeweils signifikant mehr Reaktionen an der Injektionsstelle im Vergleich zum Placebo. In der STRIVE-Studie dagegen traten die Schmerzen an der Injektionsstelle am häufigsten in der tief dosierten Gruppe auf (70 mg: 3,2%; 140 mg: 0,3%; Placebo: 0,3%) (11). Die Reaktionen an der Injektionsstelle waren meist mild und nur sehr selten ein relevantes Problem für die Patienten (45), was sich mit unserer klinischen Erfahrung deckt.

CGRP fördert im Gastrointestinaltrakt die Peristaltik und die Sekretion (46). In Real-World-Daten erweist sich die pathophysiologisch plausible Obstipation als relativ häufige Nebenwirkung, was aus den Zulassungsstudien nicht hervorgegangen ist (7, 46, 47). Lediglich in den Zulassungsstudien zu Erenumab wird Obstipation überhaupt als Nebenwirkung erwähnt: In der STRIVE-Studie kam es in der hoch dosierten Verumgruppe (3,4%) häufiger zu Obstipation als in der tief dosierten (1,6%) oder der Placebogruppe (1,3%).

Darüber hinaus wurden in den letzten Jahren, aufgrund der vasodilatatorischen Wirkung von CGRP, insbesondere in Anbetracht des leicht erhöhten Risikos für zerebrovaskuläre Ereignisse bei Migräne (vor allem mit Aura), Bedenken bezüglich der zerebrokardiovaskulären Sicherheit der CGRP-Antagonisten geäußert (26). Studien am Mausmodell zeigten im Rahmen einer Small-Molecule-CGRP-antagonistischen Therapie (Olcegepant oder Rimegepant) im Vergleich zu Placebo einen schlechteren Verlauf im Fall eines zerebrovaskulären Ereignisses: Nach kurzer Okklusion der Arteria cerebri media (ACM) (Modell einer transitorischen ischämischen Attacke) entwickelten Mäuse nach Gabe von Olcegepant häufiger eine zerebrale Ischämie (14/19, 74%) als Mäuse, denen kein Olcegepant verabreicht worden war (6/18, 33%). Nach 60-minütiger Okklusion der ACM war das Infarktvolume bei den Olcegepant-Mäusen > 2-fach grösser, korrelierend mit signifikant schwereren neurologischen Defiziten. Unter Rimegepant verstarben 75% (6/8) der Mäuse während der 60-minütigen ACM-Okklusion vs. 0/8 bei den Vergleichsmäusen. Die 2 überlebenden, mit Rimegepant behandelten Mäuse wiesen ein signifikant höheres Infarktvolume sowie schwerwiegendere neurologische Defizite auf (48). Diese Daten sind nur experimentell und beziehen sich auf Small Molecules bei Mäusen. In Bezug auf die viel grösseren Moleküle der Anti-CGRP-Antikörper und vor allem aber

auch beim Menschen liegen diesbezüglich keine kontrollierten Daten vor.

In den Zulassungsstudien wurden keine Veränderungen des Blutdrucks, des EKG oder der Herzfrequenz berichtet, wobei kardiovaskuläre Risikopatienten von der Rekrutierung ausgeschlossen waren und die Studienpopulation relativ jung war. Real-World-Daten-Analysen mit einer tendenziell etwas älteren Population zeigen bisher keine Assoziation zwischen Anti-CGRP-Antikörpern und dem Auftreten oder Outcome von vaskulären Ereignissen (34). In Analysen von Post-Marketing-Daten wurde von Hypertonie unter Erenumab wohl berichtet, teilweise bei Patienten mit vorbestehender Hypertonie (49), aber auch neu diagnostiziert (z. B. 42 Berichte im FDA-Adverse-Reporting-System über 2 Jahre) (50). In laufenden (51) und künftigen Analysen muss evaluiert werden, ob längerfristig ein relevantes vaskuläres Risiko durch die Anti-CGRP-Antikörper entstehen würde, vor allem bei älteren bzw. Risikopatienten.

Fazit

Auf der Basis von Erkenntnissen zum Migränepathomechanismus wurden 4 Anti-CGRP-Antikörper entwickelt, die alle in der Schweiz zugelassen sind (Eptinezumab, Erenumab, Fremanezumab, Galcanezumab). Gemäss mehreren auf den Zulassungsstudien basierenden Metaanalysen und bestätigt durch Real-World-Daten, sind die 4 Antikörper eine untereinander weitgehend vergleichbare, effektive und meist gut verträgliche Migräneprophylaxe (52–54). Obwohl das Ausmass des Therapieerfolgs sich negativ mit einem früheren Therapieversagen klassischer Migräneprophylaxen assoziiert zeigt, kann selbst bei diesen Patienten durch Anti-CGRP-Antikörper eine bedeutende Reduktion der MMT erreicht werden (2–6).

Während die klassischen Migräneprophylaxen vor allem wegen ihres Nebenwirkungsprofils oft nach 6 bis 12 Monaten abgesetzt werden, gründet die obligate Therapiepause bei den Anti-CGRP-Antikörpern nach 12 Monaten in der derzeitigen Richtlinie vermutlich auf ökonomischen Überlegungen (30). Bei den meisten Patienten kommt es im Rahmen der Therapiepause der Anti-CGRP-Antikörper zu einer Verschlechterung der Migräne, und die Therapie wird häufig wieder aufgenommen (30, 31, 43).

Langzeit-Real-World-Daten sind notwendig, um mögliche prädiktive Faktoren des Therapieansprechens zu validieren und um die gute Sicherheit der Anti-CGRP-Antikörper zu bestätigen. ●

Merkmale:

- 4 Anti-CGRP-Antikörper sind in der Schweiz bei episodischer und chronischen Migräne zugelassen: Erenumab, Fremanezumab, Galcanezumab (jeweils s.c.) und Eptinezumab (i.v.).
- Diese sind in ihrer guten Wirksamkeit und günstigem Nebenwirkungsprofil weitgehend vergleichbar.
- Real-World-Daten zeigen eine noch bessere Wirkung als die Zulassungsstudien, selbst wenn frühere medikamentöse Prophylaxen versagt hatten.
- Die pathophysiologisch plausible Obstipation ist eine relativ häufige Nebenwirkung, die aus den Zulassungsstudien nicht hervorgegangen war.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Athina Papadopoulou
Oberärztin Klinik für Neurologie
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4
4031 Basel
E-Mail: athina.papadopoulou@usb.ch

Referenzen:

1. Iyengar S et al.: CGRP and the trigeminal system in migraine. *Headache*. 2019;59(5):659-681. doi:10.1111/head.13529.
2. Torres-Ferrús M et al.: The impact of anti-CGRP monoclonal antibodies in resistant migraine patients: a real-world evidence observational study. *J Neurol*. 2021;268(10):3789-3798. doi:10.1007/s00415-021-10523-8.
3. Scheffler A et al.: Erenumab in highly therapy-refractory migraine patients: First German real-world evidence. *J Headache Pain*. 2020;21(1):84. doi:10.1186/s10194-020-01151-0.

4. Reuter U et al.: Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet*. 2018;392(10161):2280-2287. doi:10.1016/S0140-6736(18)32534-0.
5. Ferrari MD et al.: Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet*. 2019;394(10203):1030-1040. doi:10.1016/S0140-6736(19)31946-4.
6. Mulleners WM et al.: Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol*. 2020;19(10):814-825. doi:10.1016/S1474-4422(20)30279-9.
7. Mascarella D et al.: The ultimate guide to the anti-CGRP monoclonal antibodies galaxy. *Neurol Sci*. Published online June 20, 2022. doi:10.1007/s10072-022-06199-1.
8. Tepper SJ: History and review of anti-calcitonin gene-related peptide (CGRP) therapies: from translational research to treatment. *Headache*. 2018;58 Suppl 3:238-275. doi:10.1111/head.13379.
9. Ashina M et al.: Eptinezumab in episodic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). *Cephalalgia*. 2020;40(3):241-254. doi:10.1177/0333102420905132.
10. Dodick DW et al.: ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia*. 2018;38(6):1026-1037. doi:10.1177/0333102418759786.
11. Goadsby PJ et al.: A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med*. 2017 Nov 30;377(22):2123-2132. doi:10.1056/NEJMoa1705848.
12. Dodick DW et al.: Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;319(19):1999-2008. doi:10.1001/jama.2018.4853.
13. Stauffer VL et al.: Evaluation of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: The EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2018;75(9):1080-1088. doi:10.1001/jamaneurol.2018.1212.
14. Skljarevski V 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):1442-1454. doi:10.1177/0333102418779543.
15. Lipton RB et al.: Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2. *Neurology*. 2020;94(13):e1365-e1377. doi:10.1212/WNL.00000000000009169.
16. Tepper S et al.: Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2017;16(6):425-434. doi:10.1016/S1474-4422(17)30083-2.
17. Silberstein SD et al.: Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N Engl J Med*. 2017;377(22):2113-2122. doi:10.1056/NEJMoa1709038.
18. Detke HC et al.: Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology*. 2018;91(24):e2211-e2221. doi:10.1212/WNL.0000000000006640.
19. Forbes RB et al.: Efficacy and contextual (placebo) effects of CGRP antibodies for migraine: systematic review and meta-analysis. *Headache*. 2020;60(8):1542-1557. doi:10.1111/head.13907.
20. Reuter U et al.: Erenumab versus topiramate for the prevention of migraine – a randomised, double-blind, active-controlled phase 4 trial. *Cephalalgia*. 2022;42(2):108-118. doi:10.1177/03331024211053571.
21. Overeem LH et al.: Indirect comparison of topiramate and monoclonal antibodies against CGRP or its receptor for the prophylaxis of episodic migraine: a systematic review with meta-analysis. *CNS Drugs*. 2021;35(8):805-820. doi:10.1007/s40263-021-00834-9.
22. compendium.ch. Accessed June 3, 2022. <https://compendium.ch/product/1410501-emgality-inj-los-120-mg-ml-fertipen/mpro>
23. compendium.ch. Accessed June 3, 2022. <https://compendium.ch/product/1451044-ajovy-inj-los-225-mg-1-5ml-fertpen-s-c/mpro>
24. compendium.ch. Accessed June 3, 2022. <https://compendium.ch/product/1390889-aimovig-inj-los-70-mg-ml-fertipen/mpro>
25. compendium.ch. Accessed June 3, 2022. <https://compendium.ch/product/1482697-vyepti-inf-konz-100-mg-ml/mpro>
26. Nagaraj K et al.: Role of monoclonal antibodies against calcitonin gene-related peptide (CGRP) in episodic migraine prevention: Where Do We Stand Today? *Neurol India*. 2021;69(Supplement):S59-S66. doi:10.4103/0028-3886.315997.
27. Ray JC et al.: Status migrainosus inpatient treatment with eptinezumab (SMITE): study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2022;12(3):e059647. doi:10.1136/bmjopen-2021-059647.
28. Iannone LF et al.: Long-term effectiveness of three anti-CGRP monoclonal antibodies in resistant chronic migraine patients based on the MIDAS score. *CNS Drugs*. 2022;36(2):191-202. doi:10.1007/s40263-021-00893-y.
29. Sandor PS et al.: Migräneprophylaxe 2019 – die Rolle der CGRP-Antagonisten. *Therapeutische Umschau*. 2018;75(7):455-457. doi:10.1024/0040-5930/a001024.
30. Gantenbein AR et al.: Impact on monthly migraine days of discontinuing anti-CGRP antibodies after one year of treatment – a real-life cohort study. *Cephalalgia*. 2021;41(11-12):1181-1186. doi:10.1177/03331024211014616.
31. Raffaelli B et al.: Migraine evolution after the cessation of CGRP(-receptor) antibody prophylaxis: a prospective, longitudinal cohort study. *Cephalalgia*. 2022;42(4-5):326-334. doi:10.1177/03331024211046617.
32. Vernieri F et al.: Discontinuing monoclonal antibodies targeting CGRP pathway after one-year treatment: an observational longitudinal cohort study. *J Headache Pain*. 2021;22(1):154. doi:10.1186/s10194-021-01363-y.
33. Dodick DW: CGRP ligand and receptor monoclonal antibodies for migraine prevention: Evidence review and clinical implications. *Cephalalgia*. 2019;39(3):445-458. doi:10.1177/0333102418821662.
34. De Matteis E et al.: Migraine prevention with erenumab: Focus on patient selection, perspectives and outcomes. *Ther Clin Risk Manag*. 2022;18:359-378. doi:10.2147/TCRM.S263825.
35. Mechtler L et al.: Real-world evidence for the safety and efficacy of CGRP monoclonal antibody therapy added to onabotulinumtoxin A treatment for migraine prevention in adult patients with chronic migraine. *Front Neurol*. 2021;12:788159. doi:10.3389/fneur.2021.788159.
36. Barbanti P et al.: Long-term (48 weeks) effectiveness, safety, and tolerability of erenumab in the prevention of high-frequency episodic and chronic migraine in a real world: results of the EARLY 2 study. *Headache*. 2021;61(9):1351-1363. doi:10.1111/head.14194.
37. Vernieri F et al.: Galcanezumab for the prevention of high frequency episodic and chronic migraine in real life in Italy: a multicenter prospective cohort study (the GARLIT study). *J Headache Pain*. 2021;22(1):35. doi:10.1186/s10194-021-01247-1.
38. Barbanti P et al.: Fremanezumab in the prevention of high-frequency episodic and chronic migraine: a 12-week, multicenter, real-life, cohort study (the FRIEND study). *J Headache Pain*. 2022;23(1):46. doi:10.1186/s10194-022-01396-x.
39. Barbanti P et al.: Erenumab in the prevention of high-frequency episodic and chronic migraine: erenumab in real life in Italy (EARLY), the first Italian multicenter, prospective real-life study. *Headache*. 2021;61(2):363-372. doi:10.1111/head.14032.
40. Frattale I et al.: Association between response to triptans and response to erenumab: real-life data. *J Headache Pain*. 2021;22(1):1. doi:10.1186/s10194-020-01213-3.
41. Overeem LH et al.: Effect of antibody switch in non-responders to a CGRP receptor antibody treatment in migraine: A multi-center retrospective cohort study. *Cephalalgia*. 2022;42(4-5):291-301. doi:10.1177/03331024211048765.
42. Iannone LF et al.: Predictors of sustained response and effects of the discontinuation of anti-calcitonin gene related peptide antibodies and reinitiation in resistant chronic migraine. *Eur J Neuro*. 2022;29(5):1505-1513. doi:10.1111/ene.15260.
43. Terhart M et al.: Deterioration of headache impact and health-related quality of life in migraine patients after cessation of preventive treatment with CGRP(-receptor) antibodies. *J Headache Pain*. 2021;22(1):158. doi:10.1186/s10194-021-01368-7.
44. Raffaelli B et al.: Resumption of migraine preventive treatment with CGRP(-receptor) antibodies after a 3-month drug holiday: a real-world experience. *J Headache Pain*. 2022;23(1):40. doi:10.1186/s10194-022-01417-9.
45. Alex A et al.: Safety and tolerability of 3 CGRP monoclonal antibodies in practice: a retrospective cohort study. *Headache*. 2020;60(10):2454-2462. doi:10.1111/head.13956.
46. Holzer P et al.: Constipation caused by anti-calcitonin gene-related peptide migraine therapeutics explained by antagonism of calcitonin gene-related peptide's motor-stimulating and prosecretory function in the intestine. *Front Physiol*. 2021;12:820006. doi:10.3389/fphys.2021.820006.
47. Lambru G et al.: A prospective real-world analysis of erenumab in refractory chronic migraine. *J Headache Pain*. 2020;21(1):61. doi:10.1186/s10194-020-01127-0.
48. Mulder IA et al.: Anti-migraine calcitonin gene-related peptide receptor antagonists worsen cerebral ischemic outcome in mice. *Ann Neurol*. 2020;88(4):771-784. doi:10.1002/ana.25831.
49. Dodick DW et al.: Risk of hypertension in erenumab-treated patients with migraine: analyses of clinical trial and postmarketing data. *Headache*. 2021;61(9):1411-1420. doi:10.1111/head.14208.
50. Saely S et al.: Hypertension: A new safety risk for patients treated with erenumab. *Headache*. 2021;61(1):202-208. doi:10.1111/head.14051.
51. Fernández-Bravo-Rodrigo J et al.: The safety and efficacy of calcitonin gene-related peptide (CGRP) monoclonal antibodies for the preventive treatment of migraine: a protocol for multiple-treatment systematic review and meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(3):1753. doi:10.3390/ijerph19031753.
52. Deng H et al.: Efficacy and safety of calcitonin-gene-related peptide binding monoclonal antibodies for the preventive treatment of episodic migraine - an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. 2020;20(1):57. doi:10.1186/s12883-020-01633-3.
53. Zhu Y et al.: The efficacy and safety of calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody for episodic migraine: a meta-analysis. *Neurol Sci*. 2018;39(12):2097-2106. doi:10.1007/s10072-018-3547-3.
54. Straube A et al.: Real-world evidence data on the monoclonal antibody erenumab in migraine prevention: perspectives of treating physicians in Germany. *J Headache Pain*. 2021;22(1):133. doi:10.1186/s10194-021-01344-1.