

**Real-World-Untersuchungen zur Wirksamkeit des Calcitonin
Gene-Related Peptide Rezeptor-Antikörpers Erenumab in der
Behandlung der Migräne**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von

Simon Heintz

Betreuer: PD Dr. med. Torsten Kraya

Gutachter: Prof. Dr. med. Dagny Holle-Lee (Essen)

Prof. Dr. med. Christian Strauss

Datum der Verteidigung: 02.02.2026

Referat

Die primäre Kopfschmerzzerkrankung Migräne gilt global als eine der führenden neurologischen Erkrankungen, die mehr als eine Milliarde Menschen beeinträchtigt, insbesondere Frauen in ihren produktivsten Jahren. Mit der Zulassung des monoklonalen Antikörpers Erenumab im Jahr 2018 wurde erstmals ein spezifisches Prophylaktikum in Deutschland verfügbar, das den Rezeptor des migräneauslösenden Neuropeptids Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) blockiert. Ziel der Studien war es, die Wirksamkeit von Erenumab in den Dosierungen von 70 mg und 140 mg in der Migränebehandlung im Real-World-Setting zweier mitteldeutscher universitätsmedizinischer Hochschulambulanzen zu untersuchen. Insgesamt wurden die strukturiert erhobenen Kopfschmerztagebücher aus Jena und Halle (Saale) mit insgesamt 134 Datensätzen retrospektiv analysiert.

In einer ersten Studie wurde die Wirksamkeit von Erenumab in einer Dosierung von 70 mg bei 82 Personen evaluiert, von denen 57.3 % an einer chronischen Migräne litten und 56.9 % einen Übergebrauch an Akutmedikation aufwiesen. Nach drei Monaten zeigte sich eine Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage von 16.6 auf 11.6 (-4.97 Tage, SD 4.42, $p < 0.001$). Ebenso konnte eine signifikante Reduktion der Kopfschmerzintensität auf einer dreistufigen Likert-Skala (SD 0.55, $p = 0.004$) sowie der Kopfschmerzdauer (SD 0.56, $p = 0.021$) nachgewiesen werden. Die Rate des begleitenden Medikamentenübergebrauchs sank von 57 % auf 29 % ($n = 17/58$, $p = 0.011$). Die zweite Studie untersuchte die Effektivität einer Dosiserhöhung von 70 mg auf 140 mg bei 52 Migränepatient*innen. Während bereits die 70 mg Dosierung eine deutliche Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage von 15.67 auf 10.60 (-5.07 Tage, SD 6.028, $p < 0,001$) bewirkte, führte die Erhöhung auf 140 mg zu keiner weiteren signifikanten Verbesserung (-0.47 Tage, SD 4.48, $p = 1$). Nur 5.1 % der 70 mg - Nicht Responder ($n = 2/39$) profitierten von der Dosiserhöhung. Die Rate des Medikamentenübergebrauchs sowie der Bedarf an Akutmedikation reduzierten sich in beiden Dosierungen in ähnlichem Maße. Die Ergebnisse beider Studien zeigen, dass 70 mg Erenumab eine wirksame medikamentöse Prophylaxe unter Real-World-Bedingungen darstellt, weisen aber keinen zusätzlichen Nutzen der 140-mg-Dosis-Eskalation in der Zielkohorte nach.

Heintz, Simon: Real-World-Untersuchungen zur Wirksamkeit des Calcitonin Gene-Related Peptide Rezeptor-Antikörpers Erenumab in der Behandlung der Migräne, Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 31 Seiten, 2025

Inhaltsverzeichnis

Referat

Abkürzungsverzeichnis

1. Einleitung und Zielstellung.....	1
2. Diskussion.....	12
3. Literaturverzeichnis.....	25
4. Thesen.....	31

Publikationsteil

Erklärungen

Danksagung

Abkürzungsverzeichnis

cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
CGRP	Calcitonin Gene-Related Peptide
CI	Konfidenzintervall
CLR	calcitonin receptor-like receptor
CM	Chronische Migräne
EM	Episodische Migräne
EMA	Europäische Arzneimittelkommission
DMKG	Deutsche Migräne - und Kopfschmerzgesellschaft
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBD	Global Burden Disease
ICHD-3	International Classification of Headache Disorders - Version 3
kDa	Kilodalton
MIDAS	migraine disability assessment
MO/MOH	medication overuse (Medikamenten Übergebrauch) /medication overuse headache (Kopfschmerz zurückzuführen auf einen Medikamenten Übergebrauch)
PREEMPT	Phase 3 Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy
PROM	patient related outcome measures
RAMP-1	receptor activity-modifying protein - 1
RCP	receptor component protein
SD	Standardabweichung

In dieser Arbeit wird der Gender-Stern (*) verwendet, um geschlechtergerechte Sprache zu fördern und alle Geschlechter einzubeziehen. Der Gender-Stern markiert eine sprachliche Öffnung über das binäre Geschlechtersystem hinaus und schließt Personen ein, die sich nicht eindeutig den Kategorien „weiblich“ oder „männlich“ zuordnen. Da die Zuordnung der Datensätze anonymisiert ausgewertet wurde, wurde für die Datenauswertung eine binäre Einteilung in „männlich“ und „weiblich“ vorgenommen. Informationen zur Geschlechtszugehörigkeit der Personen wurden nicht weiter erhoben. Diese Form der Sprache dient dem Ziel, Vielfalt und Gleichberechtigung in der Wissenschaft zu fördern, ohne die Lesbarkeit der Arbeit wesentlich einzuschränken.

1. Einleitung und Zielstellung

Kopfschmerzerkrankungen sind weltweit häufig und verbreitet. Unter den primären Kopfschmerzerkrankungen sind der Kopfschmerz vom Spannungstyp und die Migräne die häufigsten Entitäten. Die Prävalenz der Migräne zeigt einen Gipfel in der Altersgruppe von 30 – 34 Jahren und nimmt mit zunehmenden Alter ab (Safiri et al., 2022).

Migräne betrifft weltweit etwa eine Milliarde Menschen und ist eine der führenden Ursachen für gesundheitliche Beeinträchtigung, insbesondere bei Frauen im Alter von 15 bis 49 Jahren (Stovner et al., 2019). Die Erkrankung steht nach Rückenschmerzen an zweiter Stelle unabhängig von Geschlecht für die höchste Beeinträchtigung weltweit und hat erhebliche Auswirkungen auf die Lebensqualität der Betroffenen sowie auf die ökonomischen Ressourcen des Gesundheitssystems (Steiner et al., 2020). Schätzungsweise 28.4 % der Frauen und 18.0% der Männer in Deutschland sind von Migräne betroffen (Porst et al., 2020).

Der Kopfschmerz tritt in meist halb-, ein- oder wechselseitigen Attacken im Kopf- und Gesichtsbereich auf. Die allgemeine Dauer beträgt 4 bis 72 Stunden. Die Migräneattacken zeichnen sich durch einen pochenden, teilweise pulsierenden Kopfschmerz aus, der unter körperlicher Anstrengung exazerbiert. Pathognomisch zeigt sich als Verhaltenscharakteristikum eine starke Rückzugstendenz und eine Ruhebedürftigkeit.

Neben dem Kardinalsymptom des Kopfschmerzes treten häufig weitere Symptome auf, darunter Nausea (Übelkeit, 80 %), Vomitus (Erbrechen, 40–50 %), Photophobie (Lichtscheu, 60 %), Phonophobie (Lärmempfindlichkeit, 50 %) sowie Osmophobie (Geruchsempfindlichkeit, 10 %), wobei das Ausprägungsmaß inter- und intraindividuell schwanken kann (Diener et al., 2022).

Die Symptomatologie der Attacken ist komplex, läuft in verschiedenen, sich teilweise überlappenden Phasen ab und geht somit über den eigentlichen Kopfschmerz hinaus: Prodromal-, Aura-, Kopfschmerz- und Postdromalphase (Dodick et al., 2018). Die Prodromalphase wird bis zu 72 h vor dem Kopfschmerz mit verschiedenen neurokognitiven Symptomen (wie Stimmungsschwankungen, Gereiztheit, Konzentrationsstörungen oder Fatigue), vegetativ-behavioralen Alterationen (exzessive Oscitation, Craving, Polydypsie, Hyperphagie) und sensorischer Hypersensitivität (Reizempfindlichkeit für Licht und Lärm, Nackenschmerzen, Nausea) eingeleitet.

Bei einem Drittel der Betroffenen etwa gehen vollständig reversible neurologische Ausfälle als Aura-Phase wie sich graduell hinweg entwickelnde Sprach-, Seh- oder Sensibilitätsstörungen dem Kopfschmerz voraus (Dodick et al., 2018). Gemäß den ICHD-3-Kriterien muss eine Aura mindestens zwei Attacken umfassen und neben der vollständigen Reversibilität der neurologischen Symptome mindestens drei von sechs spezifischen Merkmalen erfüllen. Dazu zählen: eine allmähliche Entwicklung über mehr als 5 Minuten, das aufeinanderfolgende Auftreten von zwei oder mehr Symptomen, eine Dauer von 5 bis 60 Minuten, das einseitige Auftreten mindestens eines Symptoms, die Anwesenheit mindestens eines positiven Symptoms (wie Flackersehen oder Fortifikationsspektren) und das Auftreten von Kopfschmerzen während oder innerhalb von 60 Minuten nach der Aura (Olesen et al., 2018). Die Kopfschmerzphase ist durch einen Schmerz von mittlerer bis starker Schmerzintensität charakterisiert. In der Postdromalphase zeigen sich ähnlich wie in der Prodromalphase vermehrte neurokognitive Beeinträchtigungen mit Auffassungsstörungen, reduzierter Denkfähigkeit, Fatigue und Reizbarkeit (Göbel et al., 2022).

Die Diagnose der Migräne ist klinisch-anamnestisch, die anhand eines operationalisierten Klassifikationssystems, nämlich der International Classification of Headache Disorders in der dritten Version (ICHD-3) gestellt wird. Eine Voraussetzung für die Diagnosestellung ist das Auftreten von mindestens fünf polysymptomatischen Kopfschmerzattacken (Olesen et al., 2018). Sofern das klinische Erscheinungsbild des Kopfschmerzes ungewöhnlich ist, beispielsweise durch das Auftreten persistierender neurologischer Ausfälle wie einer Hemianopsie, kann eine weiterführende Zusatzdiagnostik erforderlich sein. Dazu zählen serologische Labordiagnostik, die Erfassung der Vitalparameter (z. B. Messung der Körpertemperatur, Erfassung des Blutdruckprofils) sowie zerebrale Bildgebung mittels kranialer Computertomographie mit supraaortaler CT-Angiographie oder kranialer Magnetresonanztomographie. In bestimmten Fällen kann auch eine Liquordiagnostik notwendig sein beispielsweise zur Abklärung einer Subarachnoidalblutung bei unauffälligem Neuroimaging.

Migräne kann anhand ihrer Attacken in verschiedene Schweregrade kategorisiert werden: Eine episodische Verlaufsform liegt bei 1-14 Kopfschmerztagen vor, wohingegen bei der chronischen Form mindestens 15 Kopfschmerztage pro Monat in den letzten drei Monaten bestehen und mindestens 8 Kopfschmerztage die ICHD-3-Kriterien einer Migräne mit oder ohne Aura erfüllen müssen (Katsarava et al., 2011). Die episodische

Migräne mit einer höheren Anzahl an monatlichen Kopfschmerztagen (8-14 Tage) wird als hochfrequent episodische Migräne bezeichnet, fördert eine höhere gesundheitliche Beeinträchtigung und ist mit einem höheren Risiko der Progression in eine chronische Form mit begleitenden Übergebrauch an Akuttherapie vergesellschaftet (Ford et al., 2017). Die chronische Migräne hat eine anteilige Prävalenz von schätzungsweise 1 bis 2% weltweit, wobei etwa 2.5 % der Betroffenen von einer episodischen in eine chronische Migräne pro Jahr übergehen (Bigal et al., 2008). Die Prävalenz des Kopfschmerzes bei Medikamentenübergebrauch liegt in der Allgemeinbevölkerung schätzungsweise bei 1–2 % (Diener et al., 2019). Gemäß der aktuellen Klassifikation der International Headache Society wird der Kopfschmerz durch Medikamentenübergebrauch (in der deutschen Übersetzung benannt als „Kopfschmerz zurückzuführen auf eine Substanz oder deren Entzug“) definiert als ein Kopfschmerz an 15 oder mehr Tagen pro Monat bei einer Person mit einer vorbestehenden primären Kopfschmerzkrankung, der sich infolge eines regelmäßigen Übergebrauchs von Akut- oder symptomatischer Schmerzmedikation entwickelt. Ein Übergebrauch liegt dabei vor, wenn die spezifische Akuttherapie mit Triptanen an ≥ 10 Tagen pro Monat oder die unspezifische Akuttherapie mit Nicht Steroidalen Antirheumatika an ≥ 15 Tagen pro Monat über einen Zeitraum von mehr als drei Monaten eingenommen werden, beziehungsweise wenn die Symptome nicht besser durch eine andere ICHD-3-Diagnose erklärt werden können. Der Begriff „Medikamentenübergebrauch“ selbst bezeichnet den häufigen Gebrauch von spezifischer oder unspezifischer Akutmedikation bei Personen mit einer primären Kopfschmerzkrankung, ohne dass es zu einem Anstieg der Kopfschmerzhäufigkeit kommt (Olesen et al., 2018).

Migräne entsteht als komplexe Wechselwirkung zwischen genetischer Disposition, biologischen Faktoren wie zentrale und periphere Sensitivierung und häufigen Komorbiditäten sowie psychologischen, sozialen und lebensstilbezogenen Einflüssen, die das klinische Erscheinungsbild formen und die Transformation von einer episodischen zu einer chronischen Migräne fördern und schließlich die Lebensqualität des Individuums auf verschiedenen Ebenen beeinträchtigen (Rosignoli et al, 2022). In einer genomweiten Assoziationsstudie konnte eine Risikovariante (rs1835740) auf Chromosom 8q22.1 identifiziert werden, die mit einem erhöhten Migränerisiko assoziiert ist (Odds Ratio 1.18-1.23), womit die Rolle gemeinsamer, polygenetischer Varianten in der Migränepathophysiologie belegt wurde (Anntila et al., 2010). Diese Studie markierte

damit den Übergang von seltenen monogenen Migränesubtypen (z.B. der autosomal dominant vererbten familiär hemiplegischen Migräne mit Mutationen im CACNA1A, ATP1A2, SCN1A oder PRRT2-Gen) zu einem Modell, in dem zahlreiche häufige genetische Varianten, jede mit geringer Wirkung, kumulativ das familiäre Risiko und die Anfälligkeit für Migräne erhöhen.

Die Anatomie des trigeminovaskulären Systems ist die Grundlage des Migränekopfschmerzes und ist mit einem breiten Spektrum der Schmerzprojektion und typischer Schmerzcharakteristik einhergehend. Die trigeminalen Afferenzen und Ganglion trigeminale zeigen ein hohes Vorkommen von vasoaktiven Neuropeptiden wie Substanz P, Neurokinin A, Vasoactives Intestinal Peptide, Calcitonin-Gen Related Peptide, wohingegen ein weiteres Schlüsselprotein Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) bevorzugt im Ganglion sphenopalatinum vorkommt und eine wichtige Rolle in der Prodromalphase einnimmt (Kubaras et al., 2023). Das trigeminovaskuläre System umfasst mehrere nozizeptive Strukturen auf verschiedenen sensorischen Prozessierungsebenen (Primäre trigeminale Afferenzen aus dem Ganglion trigeminale Gasseri, trigeminozervikaler Komplex, Nucleus salivatorius superior, rostrale ventromediale Medulla, Locus coeruleus, periäquäduktale Grau, Thalamus mit thalamokortikalen Projektionen, anteriorer zingulärer Kortex und Insel, visueller, auditorischer, olfaktorischer, parietaler Assoziationskortex und den somatosensorischer Kortex), den intrazerebralen Arterien, den Sinus der Dura mater, welche von perivaskulären unmyelinisierten langsam leitenden C-Fasern und myelinisierten, schnell leitenden A δ -Fasern des N. trigeminus mit Ursprung im trigeminalen Ganglion innerviert werden (Goadsby et al., 2017).

Die trigeminalen Nervenfasern stammen aus dem Ganglion trigeminale, erreichen die Dura maßgeblich über den Ramus ophthalmicus (V1) und werden als primäre trigeminale Afferenzen zentral zum trigeminozervikalen Komplex geleitet, welcher sich aus den Spinalnerven des zervikalen Myelons (C1-C3) und den kaudalen Anteilen des spinalen Trigeminskernes auf Hirnstammebene speist (Nosedá et al., 2013). Das Vorhandensein der verschiedenen Phasen mit dem breiten Spektrum an Symptomatologie verdeutlicht die Komplexität der Erkrankung unter Beteiligung und Einbeziehung verschiedener neuronaler Netzwerke.

Bei der chronischen Migräne scheint der Anteil der Begleitsymptome trotz der Vielzahl der Attacken weniger ausgeprägt zu sein (Yalin et al., 2016), sodass phänotypisch eine

Ähnlichkeit zum Kopfschmerz vom Spannungstyp entstehen kann, welcher eine stark von der Migräne abweichende Pathophysiologie hat.

Die Ergebnisse der Migräne Grundlagenforschung der letzten Jahrzehnte mündeten in der Beschreibung und Definition von spezifischen Signalwegen sowie der Detektion von Schlüsselneuropeptiden, die spezifische und zielgerichtete Angriffspunkte für Therapeutika in der Akuttherapie und der medikamentösen Prophylaxe darstellen. Eine Schlüsselrolle in der Pathophysiologie der Migräne nimmt Calcitonin-Gene-Related Peptide ein, was durch zahlreiche translationale Studien belegt werden konnte (Edvinsson et al., 2018). Bei chronischer Migräne sind erhöhte CGRP-Plasmaspiegel zwischen den Kopfschmerzattacken (interiktal) messbar (Cernuda-Morollón et al., 2013). Diese Ergebnisse stützen sich auf frühere Arbeiten, die zeigen konnten, dass erhöhte CGRP Spiegel gegenüber Gesunden in der kranialen Zirkulation aus der Vena jugularis externa sowie aus der peripheren Zirkulation (Kubitalvene) bei 22 Betroffenen mit Migräne mit und ohne Aura in der Kopfschmerzphase messbar sind (Goadsby et al. 1990).

In einer weiteren Studie von Goadsby et al. (1993) zeigte die serielle Gabe von kumulativ 6 mg subkutan applizierten Sumatriptan eine Normalisierung der Migräne assoziierten CGRP Erhöhung in der Vena jugularis externa, welches ipsilateral zum Kopfschmerz vor, während oder 2 Stunden nach einer Attacke gemessen wurde. Die zentrale Stellung von CGRP in der Pathophysiologie der Migräne unterstreichen weitere Studien, in denen die Infusion von CGRP bei episodischer Migräne eine unmittelbare oder verzögerte Kopfschmerzattacke auslösten (Lassen et al., 2002; Hansen et al., 2010).

CGRP liegt in zwei Isoformen vor: α -CGRP, das im zentralen und peripheren Nervensystem sowie im kardio-vaskulären System exprimiert wird, und β -CGRP, das hauptsächlich im enterischen Nervensystem und in Motorneuronen vorkommt (Mulder et al., 1988). In den trigeminalen Ganglien wird α -CGRP zu etwa 50 % exprimiert (Eftekhari et al., 2010) und ist ein Schlüsselneuropeptid, das eine starke Vasodilatation durch Aktivierung von CLR/RAMP1-Rezeptoren auf glatten Muskelzellen vermittelt. Zudem spielt es eine entscheidende Rolle in der zentralen und peripheren Schmerzverarbeitung (Andreou et al., 2020). Der CGRP-Rezeptor ist in der Zellmembran von A δ - (und C-) Fasern lokalisiert und besteht aus drei Untereinheiten: intrazelluläres RCP, RAMP1 und CLR. Durch Bindung von CGRP am CGRP-Rezeptor kommt es zu einer Phosphorylierung und Internalisierung mit anschließendem Abbau durch

extrazelluläre Proteasen (Russo et al., 2023). In einer jüngeren Studie konnte gezeigt werden, dass höhere α -CGRP Spiegel vor Start einer CGRP Therapie (Erenumab oder Galcanezumab) bei Betroffenen mit chronischer Migräne ein positiver Prädiktor für eine 50% Ansprechrate nach 3 Monaten Behandlung ist. Bereits 2 Wochen nach CGRP Antikörpertherapiestart zeigten sich unter den 50% der Personen, die angesprochen haben in der Zielpopulation eine signifikante Reduktion der α -CGRP Spiegel, nicht der β -CGRP Spiegel (Gárate et al. 2023).

Erenumab ist ein monoklonaler Antikörper, der spezifisch den CGRP-Rezeptor blockiert und eine zielgerichtete therapeutische Option in der Migräneprophylaxe darstellt. Mit Erenumab wurde erstmals eine spezifische Therapie entwickelt, die direkt an einem der Schlüsselmechanismen der Migräne ansetzt. Erenumab bindet gezielt an den CGRP-Rezeptor und blockiert somit den CLR/RAMP1-Komplex, wodurch der CGRP-Signalweg gehemmt wird. Das Molekül besteht aus 1344 Aminosäuren, hat ein Molekulargewicht von etwa 150 kDa und kann die Blut-Hirn-Schranke als sogenanntes „Big Molecule“ nicht überwinden. Seine Wirkung ist daher möglicherweise auf periphere Mechanismen beschränkt. Die Wirksamkeit von Erenumab wird vor allem der Blockade von CGRP-Rezeptoren auf C-Fasern des Ganglion trigeminale sowie einer verminderten Expression von CGRP an trigeminalen A δ -Fasern zugeschrieben. Zudem reduziert Erenumab die intrazelluläre cAMP-Produktion in diesen Zellen (Andreou et al., 2020).

Erenumab ist ein humaner, rekombinanter Antikörper, der sich von humanisierten Antikörpern (Endung „-zumab“) unterscheidet, da er keine murinen Anteile enthält. In Deutschland sind derzeit sechs monoklonale Antikörper zur Migräneprophylaxe verfügbar: Erenumab, Fremanezumab und Galcanezumab zur subkutanen Applikation sowie Eptinezumab zur intravenösen Verabreichung. Kürzlich sind zudem weitere Wirkstoffe wie ein oral verabreichter, niedermolekularer, kompetitiver und selektiver CGRP-Rezeptor-Antagonist (sog. „Gepante“) Atogepant sowie Rimegepant in Deutschland einsetzbar, die für die prophylaktische Behandlung der episodischen und chronischen Migräne zugelassen sind. Die Adressierung neuer Schlüsselpeptide wie Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide (PACAP) als neues und alternatives therapeutisches Ziel ist von besonderem Interesse, da die Hemmung des CGRP Signalweges nicht zu einer hinreichenden Ansprechrate bei allen Betroffenen führt. So untersuchte die klinische Phase-II-HOPE-Studie die Wirksamkeit, Sicherheit und

Verträglichkeit eines PACAP-zielgerichteten Medikaments (Lu AG09222) zur Migräneprävention (Ashina et al., 2024). Die Studie zeigte, dass der humanisierte monoklonale Antikörper Lu AG09222 in einer intravenös verabreichten Dosis von 750 mg eine signifikante Reduktion der monatlichen Migränetage im Vergleich zu Placebo (Differenz -2.0 Tage; 95 % CI -3.8 bis -0.3; P=0.02) bewirkte, was den Wirkmechanismus als Blockade gegen den Liganden PACAP-38 als vielversprechend für die Migräneprävention bestätigte.

Bisher fehlen direkte Vergleichsstudien (Head-to-Head-Studien), die mögliche Unterschiede in Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit dieser Präparate belegen. Während die spezifische Akuttherapie durch die Zulassung der Wirkstoffklasse der Triptane im Jahr 1993 in Deutschland bereits schon lange verfügbar war, wurde 2018 erstmalig Erenumab in den Dosierungen 70 mg und 140 mg von der Europäischen Arzneimittelagentur für die Behandlung der chronischen und episodischen Migräne zugelassen.

Die Behandlung der Migräne umfasst sowohl die akute Therapie während eines Anfalls als auch die präventive Behandlung zur Reduktion von Anfallshäufigkeit und -intensität. Behandlungsrichtlinien formulieren klare Empfehlungen für den Beginn einer präventiven Therapie. So nennt die S1-Leitlinie „Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne“ verschiedene Faktoren, die eine prophylaktische Behandlung erforderlich machen. Dazu gehören eine hohe Anfallshäufigkeit (≥ 3 Migränekopfschmerztagen pro Monat), langanhaltende Attacken über mehr als 72 Stunden sowie Probleme mit der Akuttherapie, beispielsweise aufgrund von Kontraindikationen, Nebenwirkungen oder Medikamentenübergebrauch (Diener et al., 2022). Obwohl etwa 25 % der Betroffenen eine prophylaktische Therapie benötigen, erhalten nur wenige eine entsprechende Behandlung, obwohl die Erkrankung mit einer erheblichen Beeinträchtigung einhergeht (Lipton et al., 2007). Aus den Daten der EUROLIGHT Studie ist bekannt, dass in Deutschland nur etwa 6% der Betroffenen mit 5 oder mehr Kopfschmerztagen im Monat eine medikamentöse Prophylaxe einnehmen (Steiner et al., 2014). Trotz der Verfügbarkeit zahlreicher prophylaktischer Optionen, darunter, Betablocker, trizyklische Antidepressiva, Anfallssuppressiva, Kalziumkanalblocker und Onabotulinumtoxin A, besteht weiterhin ein hoher Bedarf an wirksamen und gut verträglichen Alternativen. In Bezug zu den konventionellen

Prophylaxen mit hoher wissenschaftlicher Evidenz wie Topiramat besteht häufig eine therapeutische Limitation in der Verträglichkeit und in der Therapiepersistenz (Overeem et al., 2021). So zeigte die HER-MES-Studie (Reuter et al., 2022) bei Betroffenen mit episodischer oder chronischer Migräne eine Überlegenheit hinsichtlich der Verträglichkeit von Erenumab 70 mg und 140 mg gegenüber Topiramat. Es handelte sich um eine doppelblinde, Placebo kontrollierte prospektive Studie im Doppel-Dummy-Design (Topiramat Verum + Erenumab Placebo oder Erenumab Verum + Topiramat Placebo) mit Einschluss von 777 Betroffenen. In dieser Studie wurden etwa zwei Drittel mit einer hochfrequent episodischen Migräne eingeschlossen. Die Abbruchrate nach Titrationsphase von Topiramat bis 100 mg täglich betrug nach 24 Wochen 38.9% (versus 10.6% in der Erenumabgruppe, OR 0.19, $p<0.001$). Hinsichtlich der Wirksamkeit von Erenumab war auch der sekundäre Endpunkt einer mindestens 50% Ansprechrates pro Monat gegenüber der Baseline positiv (Erenumab 55.4% versus 31.2% Topiramat, OR 2.76, $p<0.001$).

Der Begriff der therapierefraktären Migräne ist nicht einheitlich definiert (Burow et al., 2021). Eine Non-Response liegt vor, wenn eine Behandlung entweder unwirksam, unzureichend wirksam oder unverträglich war. Durch die European Headache Federation wurde ein Konsens erarbeitet, der Migräne mit oder ohne Aura sowie chronische Migräne in Abhängigkeit von den zuvor gescheiterten präventiven Therapien als resistent oder therapierefraktär einstuft (Sacco et al., 2020). Eine resistente Migräne wird dort als solche klassifiziert, wenn mindestens drei Klassen prophylaktischer Migränemedikamente versagt haben und die Betroffenen über mindestens drei aufeinanderfolgende Monate hinweg acht oder mehr beeinträchtigende Kopfschmerztage pro Monat aufweisen, ohne dass eine Besserung eintritt. Die therapierefraktäre Migräne ist definiert durch das Versagen aller verfügbaren Prophylaktika und das Auftreten von mindestens acht beeinträchtigenden Kopfschmerztagen pro Monat über einen Zeitraum von mindestens sechs aufeinanderfolgenden Monaten (Sacco et al., 2020). Die Pathophysiologie der resistenten Form wird oft auf das Scheitern der angewandten Medikamente zurückgeführt. Dagegen scheinen bei der therapierefraktären Migräne komplexere, noch weitgehend unbekannte Mechanismen die Behandlung zu erschweren (Sacco et al., 2020). Als ursächliche Faktoren werden dabei häufig Komorbiditäten, Lebensstilfaktoren, Fehldiagnosen sowie eine verzögerte fachärztliche Versorgung genannt (Ornello et al., 2024). Die Behandlung der resistenten Migräne konnte durch die

Einführung der migränespezifischen CGRP-Rezeptor-Antikörper und Gepante erheblich verbessert werden, da diese Medikamente eine höhere Wirksamkeit und bessere Verträglichkeit aufweisen.

Die klinische Evidenz für die Wirksamkeit und Sicherheit von Erenumab wurde in einer Reihe von Phase-II- und Phase-III-Zulassungsstudien umfassend dargelegt (Dodick et al., 2018; Goadsby et al., 2017; Tepper et al., 2017; Ashina et al., 2018; Reuter et al., 2018). Diese Studien lieferten die Grundlage für die behördliche Zulassung des Medikaments. Darüber hinaus zeigten bisherige Real-World-Daten zu Erenumab ein Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofil, das mit dem von klinischen Studien vergleichbar bzw. partiell besser ist (Raffaelli et al., 2020; Scheffler et al., 2020; Ornello et al., 2020; Lambru et al., 2020; Russo et al., 2020).

Aus den Daten des DMKG-Registers ist bekannt, dass etwa 37.3% in gleichen Anteilen psychiatrische Begleiterkrankungen bzw. eine komorbide Schmerzstörung aufweisen. Etwa 50% der Registerdaten stammen aus universitären Hochschulambulanzen (Ruscheweyh et al., 2022). Zudem ist das Ausmaß der Kopfschmerz bedingten Alltagsbeeinträchtigung in diesen Zielpopulationen typischerweise höher. In der besagten Studie betrug die durchschnittliche Zahl der monatlichen Kopfschmerztage 14.4 ± 8.5 Tage.

Das mitteldeutsche Kopfschmerzzentrum in Jena ist ein von der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft zertifiziertes Behandlungszentrum und behandelt etwa 1500 Betroffene mit Migräne. In der Hochschulambulanz der Klinik für Neurologie der Universitätsklinik Halle (Saale) werden jährlich schätzungsweise 1000 Patient*innen mit Migräne betreut.

Das übergeordnete Ziel dieser Arbeit war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Erenumab in der Migräneprophylaxe in einem Real-World-Setting zweier Hochschulambulanzen in Mitteldeutschland zu evaluieren und seinen Stellenwert im Behandlungskonzept der Migräne für die Zielpopulation zu einem frühen Zeitpunkt nach seiner Zulassung zu definieren.

Dabei standen insbesondere folgende Fragestellungen im Fokus:

- **Wirksamkeit:** Wie effektiv ist Erenumab in der Reduktion der monatlichen Migränetage und anderer relevanter Endpunkte bei unterschiedlichen Subtypen der Migräne nach den ICHD-3-Kriterien sowie bei refraktären Verläufen (fehlendes Ansprechen auf ≥ 3 Klassen medikamentöser Therapeutika)? Zudem sollte geklärt werden, welche Effekte eine Dosissteigerung auf 140 mg Erenumab hat, wenn zuvor eine Behandlung mit 70 mg Erenumab durchgeführt wurde.
- **Anwendung in der Praxis:** Welche Erkenntnisse liefern Real-World-Daten über die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Erenumab?
- **Sicherheit:** Traten unerwünschte Nebenwirkungen auf? Führt die unerwünschten Nebenwirkungen zum Abbruch der Therapie?

Diese Fragestellungen wurden durch zwei wissenschaftliche Publikationen adressiert, um einen Beitrag zur Weiterentwicklung der Therapieansätze in der Migräneprophylaxe zu leisten.

Ziel war es, praxisrelevante Real-World Erkenntnisse für den klinischen Einsatz von Erenumab zu gewinnen und mögliche Implikationen für seine Verschreibung und Anwendung zu einem frühen Zeitpunkt nach der Verfügbarkeit auf dem deutschen Markt abzuleiten. Die aus den erhobenen Daten resultierenden zwei Publikationen fokussierten sich auf unterschiedliche Aspekte der Fragestellung:

In der ersten Publikation (Storch et al., 2022) wurde die Wirksamkeit von Erenumab 70 mg anhand primärer und sekundärer Outcome-Parameter in der Behandlung verschiedener Migräne-Subtypen aus den mitteldeutschen Versorgungszentren in Jena und Halle (Saale) untersucht.

Die zweite Publikation (Heintz et al., 2024) erweiterte diese Fragestellung und analysierte die Wirksamkeit der Migränebehandlung mit Erenumab 70 mg in den gepoolten Daten beider Hochschulambulanzen. Dabei wurde insbesondere die klinische Relevanz einer Dosiserhöhung von 70 mg auf 140 mg Erenumab hinsichtlich ähnlicher Outcome-Parameter untersucht.

Die zentralen Forschungsfragen dieser Arbeit lauteten somit:

1. Ist die Behandlung mit dem CGRP-Rezeptor-Antikörper Erenumab bei Betroffenen mit hoher Attackenhäufigkeit und multiplen medikamentösen Vorthérapien in dem Setting zweier universitärer Hochschulambulanzen wirksam?
2. Welchen Stellenwert hat eine Dosiserhöhung auf 140 mg Erenumab in der Behandlung von Betroffenen mit hoher Attackenhäufigkeit und multiplen Vorthérapien? Führt eine Dosiserhöhung möglicherweise zu einer verbesserten Wirksamkeit in der Zielpopulation?

2. Diskussion

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Erenumab zur Prophylaxe der Migräne wurden in mehreren prospektiven, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien untersucht. Diese Studien bilden die Grundlage für die Zulassung und klinische Anwendung des Wirkstoffs und ermöglichen eine systematische Bewertung seiner Effekte unter kontrollierten Bedingungen. Dabei wurden sowohl Patient*innen mit episodischer als auch mit chronischer Migräne berücksichtigt, einschließlich solcher mit Therapieversagen gegenüber bisherigen Prophylaxen. Zunächst werden in Folgendem zentrale Studien zur klinischen Prüfung von Erenumab vorgestellt, darunter Phase-II- und Phase-III-Studien, die unterschiedliche Dosierungen (70 mg und 140 mg) in verschiedenen Subtypen der Migräne sowie verschiedene Endpunkte analysierten. Besonderes Augenmerk gilt den Studienparametern wie der Reduktion der monatlichen Migränetage (MMD), der 50 %-Responder-Rate sowie selbstberichteten Outcomes zur Lebensqualität. Die Ergebnisse dieser kontrollierten Studien stellen den methodischen Referenzrahmen dar, in dem weitere Real-World-Daten und schließlich die eigenen Studien kontextualisiert werden können.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Erenumab bei **episodischer Migräne** wurden in der **ARISE-Studie** (Dodick et al., 2018) untersucht, einer globalen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie, an der 577 Erwachsene teilnahmen. Die Teilnehmenden erhielten über einen Zeitraum von drei Monaten entweder monatlich 70 mg Erenumab subkutan oder ein Placebo. Der primäre Endpunkt war die durchschnittliche Reduktion der monatlichen Migränetage vom Ausgangswert, während sekundäre Endpunkte die 50 %-Responder-Rate, die Veränderung der Tage mit Einnahme migränespezifischer Akutmedikation sowie die Verbesserung des "Migraine Physical Function Impact Diary" (MPFID)-Scores umfassten. Bei Studienbeginn war die Population im Mittel 42 Jahre alt, bestand zu 85 % aus Frauen und litt im Durchschnitt seit 20 Jahren an Migräne. Der Ausgangswert der monatlichen Migränetage lag bei durchschnittlich 8.2 Tagen. Die Hälfte der Patient*innen hatte zuvor keine Migräneprophylaxe erhalten. Innerhalb von drei Monaten zeigte sich unter Erenumab eine signifikante Reduktion der monatlichen Migränetage um durchschnittlich 2.9 Tage, verglichen mit 1.8 Tagen unter Placebo. Die 50 %-Responder-Rate betrug 39.7 % in der Erenumab-Gruppe und 29.5 % in der Placebo-Gruppe, was einer Odds Ratio (OR) von 1.9 (95 %-Konfidenzintervall:

1.12–2.27) entsprach. Auch die monatliche Einnahme migränespezifischer Akutmedikamente sank unter Erenumab signifikant um 1.2 Tage im Vergleich zu 0.6 Tagen unter Placebo ($p=0.002$). Es konnte jedoch kein signifikanter Unterschied in der körperlichen Funktionsfähigkeit, gemessen mit dem MPFID-Score, nachgewiesen werden. Das Nebenwirkungsprofil von Erenumab war vergleichbar mit Placebo. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Infektionen der oberen Atemwege und Schmerzen an der Injektionsstelle. Nur 1.7 % der Patient*innen in der Erenumab-Gruppe brachen die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab, was die gute Verträglichkeit unterstreicht.

Die multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III **STRIVE-Studie** untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Erenumab 70 mg und 140 mg gegenüber Placebo bei **episodischer Migräne** (Goadsby et al., 2017). Es wurden insgesamt 955 Erwachsene mit 4 bis 14 Migränetagen und weniger als 15 monatlichen Kopfschmerztage eingeschlossen, die mindestens 1 Jahr lang vor Studienbeginn an Migräne litten. Als primärer Endpunkt wurde die Änderung der durchschnittlichen Anzahl der monatlichen Migränetage in den Monaten 4, 5 und 6 im Vergleich zu Placebo herangezogen. Als wichtigste sekundäre Endpunkte wurden eine mindestens 50 % Ansprechrate pro Monat, die Änderung der durchschnittlichen Anzahl der monatlichen Tage, an denen eine migränespezifische Akutmedikation benötigt wurde, sowie die Reduktion im "Migraine Physical Function Impact Diary" gegenüber der Baseline definiert. Zudem wurde die Sicherheit und Verträglichkeit von Erenumab untersucht. Es zeigte sich eine signifikante Zunahme der migränefreien Tage pro Monat nach 6 Monaten mit 1.8, 3.2 und 3.7 Tagen (Placebo, 70 mg und 140 mg Erenumab; $p<0.001$). Eine Ansprechrate von mindestens 50 % zeigten 27 %, 43 % und 50 % der Betroffenen (Placebo, 70 mg, 140 mg Erenumab; $p<0.001$). Die Therapie mit 70 mg und 140 mg Erenumab führte nach 6 Monaten zu 1.1 Tagen (bzw. 1.6 Tagen) ohne migränespezifische Akutmedikation gegenüber 0.2 Tagen im Placeboarm ($p<0.001$ für jede Dosis im Vergleich zu Placebo). Die häufigsten Nebenwirkungen waren in den Behandlungsarmen Placebo, 70 mg und 140 mg Erenumab Nasopharyngitis (10 %, 10 % und 11 %), Infektionen der oberen Atemwege (7 %, 5 % und 6 %) und Sinusitis (2 %, 3 % und 2 %).

Die Studie von Sun H. et al. (2016) war eine Phase-2-, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit bzw. Dosisfindung und Sicherheit von Erenumab bei **episodischer Migräne**. Die Studie umfasste

483 erwachsene Teilnehmende (18-60 Jahre) mit episodischer Migräne, definiert als 4-14 Migränetage pro Monat. Es erfolgte über 12 Wochen eine monatliche subkutane Behandlung mit Placebo, Erenumab 7 mg, 21 mg oder 70 mg in einem Verhältnis von 3:2:2:2 randomisiert. Der primäre Endpunkt war die Veränderung der monatlichen Migränetage (MMD) vom Ausgangswert zu den letzten 4 Wochen der 12-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase (Wochen 9-12). Sekundäre Endpunkte umfassten den Anteil der Patient*innen mit mindestens einer 50 %igen Reduktion der MMD, die Veränderung der monatlichen Migräneanfälle sowie weitere selbstberichtete Outcomes. Die Ergebnisse zeigten, dass Erenumab 70 mg zu einer mittleren Reduktion von 3,4 MMD führte, verglichen mit 2,3 MMD unter Placebo, was einer Differenz von -1.1 Tagen entsprach (95 % CI -2.1 bis -0.2; $p=0.021$). Es ist wichtig hervorzuheben, dass die niedrigeren Dosen von 7 mg und 21 mg keinen signifikanten Unterschied zu Placebo zeigten. Die 50 %-Responder-Rate war für Erenumab 70 mg signifikant höher (46 %) im Vergleich zu Placebo (30 %) (OR 2.0; $p=0.011$). Darüber hinaus wurden für die 70 mg-Gruppe signifikante Reduktionen der Tage mit akuter Medikation und migränespezifischer Medikation festgestellt. Verbesserungen in der Lebensqualität, gemessen mit HIT-6, MSQ und MIDAS, wurden ebenfalls berichtet. Das Sicherheitsprofil von Erenumab war in dieser Studie dem von Placebo ähnlich.

In der offenen Extensionsstudie von Ashina et al. (2018) wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von 70 mg Erenumab gegenüber Placebo bei **episodischer Migräne** bis zu 64 Wochen nach Start der Kernstudie von Sun H. et al. (2016) longitudinal analysiert. Letztere war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-II-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von 7 mg, 21 mg und 70 mg Erenumab gegenüber Placebo und wurde an 66 Studienzentren durchgeführt. Es konnten 483 Betroffene im Alter von 18 bis 60 Jahren mit 4 bis 14 Migränetagen und weniger als 15 monatlichen Kopfschmerztagen in die Kernstudie eingeschlossen werden, von welchen 288 die offene Behandlungsphase bis 64 Wochen nach Behandlungsstart durchliefen. Die Ergebnisse zeigten in der offenen Behandlungsphase nach 64 Wochen unter Erenumab 70 mg 5 migränefreie Tage mehr im Monat im Vergleich zu Baseline. Eine mindestens 50 % Ansprechrage lag bei 65 %, mindestens 75 % Response bei 42 % sowie eine mindestens 100 % Response bei 26 % der Betroffenen vor.

In der **LIBERTY-Studie** wurde Erenumab 140 mg in der Prophylaxe der **episodischen Migräne** untersucht, bei denen zuvor 2 bis 4 prophylaktische Vorthapien erfolglos waren (Reuter et al., 2018). Es handelte sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-IIIb-Studie, in der 246 Betroffene im Alter von 18 bis 65 Jahren mit episodischer Migräne eingeschlossen wurden. Als primärer Endpunkt wurde eine mindestens 50 % Zunahme der migränefreien Tage pro Monat in den Wochen 9-12 (sog. 50 % Ansprechrage) festgelegt. Sekundäre Endpunkte waren der Anteil der Betroffenen mit 75 %iger und 100 %iger Ansprechrage pro Monat, die Änderung der durchschnittlichen Anzahl der monatlichen Tage, an denen eine migränespezifische Akutmedikation benötigt wurde, die Änderung der körperlichen Beeinträchtigung und der täglichen Aktivität ermittelt mit dem "Migraine Physical Function Impact Diary" sowie eine Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie. Die Ergebnisse verdeutlichten, dass bei 30 % der Zielpopulation eine ≥ 50 % Ansprechrage im Behandlungsarm mit Erenumab 140 mg gegenüber Placebo vorlag (OR 2.7, $p=0.002$). 6 % der Betroffenen zeigten sich komplett migränefrei nach 12 Wochen. Das Verträglichkeitsniveau von Erenumab 140 mg war gegenüber Placebo insgesamt als gut zu bewerten mit geringen Nebenwirkungsraten (u. a. Nasopharyngitis 10 % versus 4 %, Schmerzen an der Injektionsstelle 6 % versus 6 %).

Auch in der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-II-Studie von Tepper et al. (2017) zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von 70 mg und 140 mg Erenumab bei 667 Betroffenen mit **chronischer Migräne** im Alter von 18 bis 65 Jahren waren die primären und sekundären Endpunkte positiv in den Behandlungsarmen gegenüber Placebo: Nach 3 Monaten zeigten sich 4,2 migränefreie Tage pro Monat im Placeboarm versus 6,6 Tage in der Erenumab 70 mg und 140 mg Behandlung (primärer Endpunkt, $p<0.001$). Die 50 %-Response lag bei 23 %, 40 % und 41 % nach 3 Monaten (sekundärer Studienendpunkt; Placebo, Erenumab 70 mg und 140 mg; $p<0.001$ für jede Gruppe im Vergleich zu Placebo).

In einer Subgruppenanalyse von Ashina et al. (2018) der Phase-II-Studie von Erenumab 70 mg und 140 mg bei **chronischer Migräne** zeigte sich in einer Subgruppe, bei der ein Therapieversagen oder eine Unverträglichkeit gegenüber mindestens 2 Substanzklassen der traditionellen Prophylaktika im Vorfeld bestand, dass die Behandlung mit 140 mg Erenumab wirksamer als die 70 mg Erenumab Therapie in Bezug auf die Reduktion der

monatlichen Migränetage war. Zudem war die Placebo-Ansprechrage in dieser Subgruppe geringer als in der Subgruppe ohne vorangegangenes Therapieversagen.

Eine aktuelle **Meta-Analyse** von Fernández-Bravo-Rodrigo et al. (2024) untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Erenumab in 53 **Real-World-Studien**, die insgesamt 6509 Migränapatient*innen umfassten. Diese Meta-Analyse liefert eine wichtige Ergänzung zu den kontrollierten klinischen Studien, indem sie die Ergebnisse unter Alltagsbedingungen bewertet. Die Hauptergebnisse dieser Meta-Analyse zeigten eine signifikante Reduktion der monatlichen Migränetage (MMD) um durchschnittlich -7.18 Tage nach 3 Monaten Behandlung (95 % CI: -8.17, -6.19). Ebenso wurde eine signifikante Reduktion der monatlichen Kopfschmerzstage um -6.89 Tage (95 % CI: -8.57, -5.21), des "Headache Impact Test-6" (HIT-6) Scores um -6.97 Punkte (95 % CI: -8.65, -5.28) und der Medikationstage um -6.22 Tage (95 % CI: -8.28, -4.16) nach 3 Monaten beobachtet. Bezüglich der Sicherheit war Obstipation das am häufigsten berichtete unerwünschte Ereignis.

Die hier vorliegenden Studien bieten wertvolle Einblicke aus der klinischen Praxis ("Real-World-Daten"), die die Ergebnisse der kontrollierten klinischen Studien ergänzen und spezifische Aspekte der Erenumab-Anwendung beleuchten: Die **erste Studie von 2022** untersuchte die Wirksamkeit von 70 mg Erenumab unter realen Bedingungen in zwei tertiären Kopfschmerzzentren in Deutschland. Die Studie verglich den Zeitraum von 3 Monaten vor und nach Beginn der Erenumab-Therapie bei 82 Migränapatient*innen. Die eingeschlossenen Patient*innen hatten aufgrund deutscher Erstattungsregelungen oft bereits eine hohe Anzahl erfolgloser präventiver Vorbehandlungen (mindestens 5 bei episodischer Migräne und 6 bei chronischer Migräne), was diese Kohorte als besonders refraktär kennzeichnet. In der Beobachtungsperiode wurde ausschließlich Erenumab 70 mg verwendet, da dies die initial in Deutschland verfügbare Dosis war. Der primäre Endpunkt war die durchschnittliche Reduktion der Kopfschmerzstage vom 3-monatigen Ausgangswert im Vergleich zum 3-monatigen Behandlungszeitraum. Sekundäre Endpunkte umfassten die 50 %-Responder-Rate, die Veränderung der durchschnittlichen Kopfschmerzintensität und -dauer, die Häufigkeit der Akutmedikation, deren Wirksamkeit sowie die Frequenz des Medikamentenübergebrauchs. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Reduktion der Kopfschmerzstage, die bereits im ersten Behandlungsmonat einsetzte und im dritten Monat am deutlichsten war, mit einem Rückgang von 16.6 Tagen auf 11.6

Tage ($p < 0.001$). Die durchschnittliche Reduktion über 3 Monate betrug 4.97 Tage. Die 50 %-Responder-Rate lag im ersten Monat bei 23.1 % und stieg im dritten Monat auf 36.5 %. In Bezug auf die 50 %-Responder-Raten war eine verzögerte Reaktion bei Betroffenen mit chronischer Migräne (CM) in den ersten drei Monaten im Vergleich zur episodischen Migräne (EM) zu beobachten. Auch die Kopfschmerzintensität und die durchschnittliche Dauer der Kopfschmerzattacken reduzierten sich signifikant. Die mittlere Reduktion der Kopfschmerzintensität auf einer dreistufigen Skala von 0-2 (0=leicht, 1=mild, 2=stark) betrug nach 3 Monaten 0.13 ($p = 0.004$, SD 0.55). Ferner war die Kopfschmerzdauer auf einer dreistufigen Skala von 0-2 (0= <6h, 1= 7-12 h, 2 = >12 h) um 0.12 reduziert (SD 0,56, $p = 0.021$). Ein besonders bemerkenswertes Ergebnis war die signifikante Reduktion des Akutmedikationsgebrauchs (MO), dessen Anteil von 56,9 % zu Studienbeginn auf 29,3 % nach 3 Monaten Therapie sank ($p = 0.011$). Patient*innen mit begleitendem Übergebrauch an Akutmedikation zeigten eine ähnliche Reduktion der Kopfschmerz Tage wie Patient*innen ohne einen solchen. Die beobachtete Reduktion des Medikamentenübergebrauchs ist ein wichtiger klinischer Vorteil, da ein begleitender Übergebrauch an Akutmedikation selbst ein Faktor ist, der Chronifizierung fördert und die Behandlung erschwert (Bigal et al., 2008). Diese Studie erweiterte und bestätigte die vorhandenen Daten aus einer Meta-Analyse zu den Real-World-Therapieeffekten von Erenumab (Fernández-Bravo-Rodrigo et al., 2024). Dabei sollte beachtet werden, dass die Ergebnisse nicht direkt vergleichbar sind, da sich die Zusammensetzung der Studiengruppen (z. B. hinsichtlich des Anteils von Patient*innen mit CM) und die verwendeten Dosen von Erenumab unterschieden. Ähnliche Ergebnisse zeigten auch zwei retrospektive Studien aus Deutschland, die Erfahrungen mit Erenumab in tertiären Kopfschmerzzentren ergänzen (Raffaelli et al., 2020; Scheffler et al., 2020). Bezüglich der Reduktion der monatlichen Kopfschmerz Tage und der 50 %-Responder-Raten konnten die Ergebnisse dieser Studien nun reproduziert werden. Nicht-Responder wurden in einem ähnlichen Verhältnis beschrieben (Raffaelli et al., 2020). Beide Studien zeigten eine Reduktion des Akutmedikationsverbrauchs nach Erenumab, was durch diese Studie bestätigt wurde. Eine italienische Studie fand eine zunehmende 50 %-Responder-Rate in den ersten drei Monaten der Erenumab-Therapie bei einer Gruppe, die fast ausschließlich aus Patient*innen mit CM bestand (Ornello et al., 2020). Dies wurde auch durch die Daten dieser Studie gestützt, die signifikante Unterschiede in der frühen Reaktion zwischen Patient*innen mit chronischer gegenüber episodischer Migräne zeigten. Dies unterstreicht, dass insbesondere CM-Patient*innen ausreichend lange Evaluationszeiträume benötigen, bevor ein

Nicht-Ansprechen angenommen wird. Die Daten der Studien lieferten auch Informationen zum therapeutischen Effekt von Erenumab bei Patient*innen mit begleitendem Medikamentenübergebrauch von Akutmedikation. Die 50 %-Responder-Rate und die Reduktion der monatlichen Kopfschmerz Tage waren genauso gut wie bei Betroffenen ohne begleitenden Medikamentenübergebrauch. Dies steht im Einklang mit einer früheren Real-World-Studie (Lambru et al., 2020). Die Ergebnisse der Studie legen nahe, dass Patient*innen mit Medikamentenübergebrauch auch ohne Absetzen der Akutmedikation von Erenumab profitieren. Allerdings konnten die Ergebnisse der ersten italienischen Real-World-Daten-Studie, die sehr hohe Responder-Raten präsentierte, möglicherweise aufgrund eines Attrition-Bias nicht bestätigt werden (Barbanti et al., 2019). Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass eine Reduktion des Medikamentenübergebrauchs ein entscheidender Bestandteil der erfolgreichen Migränebehandlung sein kann. Die Studie von 2022 bestätigt somit die Wirksamkeit von Erenumab 70 mg in einer hochselektierten, schwer betroffenen und refraktären Migränepopulation unter Real-World-Bedingungen. Dies untermauert die Daten aus den klinischen Studien und zeigt, dass Erenumab auch bei Patient*innen, die auf multiple frühere präventive Behandlungen nicht angesprochen haben, eine positive Wirkung erzielen kann.

Die **zweite Studie von 2024** untersuchte die Wirksamkeit einer Dosis-Eskalation von Erenumab bei Migränapatient*innen. Die Studie konzentrierte sich auf Patient*innen, die in tertiären Kopfschmerzzentren in Halle oder Jena (Deutschland) behandelt wurden und zunächst 70 mg Erenumab für mindestens 3 Monate erhielten, gefolgt von einer Dosiserhöhung auf 140 mg. Die Zielpopulation umfasste 52 Migränapatient*innen, von denen 90.4 % Frauen waren und das Durchschnittsalter 50.4 Jahre betrug. Zu Studienbeginn erfüllten 51.9 % der Patient*innen die ICHD-3 Kriterien für eine chronische Migräne, und bei 56 % der Zielpopulation lag ein begleitender Übergebrauch an Akutmedikation vor. Die primäre Frage der Studie war, ob eine Dosiserhöhung von 70 mg auf 140 mg Erenumab einen zusätzlichen Nutzen bringt. Die Ergebnisse zeigten, dass die Therapie mit 70 mg Erenumab eine deutliche Reduktion der Kopfschmerz Tage (-5.07 Tage) bewirkt sowie zu einer 50 %-Responder-Rate bei 35% der Zielkohorte nach drei Monaten Behandlung führte. Jedoch wurde durch die weitere Eskalation auf 140 mg keine zusätzliche Verbesserung erzielt. Dies galt sowohl für die primären als auch für die sekundären Endpunkte und umfasste die gesamte Studienpopulation sowie die Untergruppen der chronischen und episodischen Migräne. Die 50 %-Responder-Rate der 70-mg-Non-Responder

bei Dosiserhöhung betrug lediglich 5.14 %. Diese Erkenntnis ist besonders relevant, da sie darauf hindeutet, dass eine routinemäßige Dosiserhöhung bei Patient*innen, die bereits auf 70 mg ansprechen oder bei denen 70 mg nicht ausreichend wirksam war, möglicherweise keinen zusätzlichen klinischen Vorteil bietet. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen der Meta-Analyse von Zhu et al. (2019), die ebenfalls keinen signifikanten Unterschied in der Reduktion der monatlichen Migränetage oder der 50 %-Responder-Rate zwischen den 70 mg- und 140 mg-Dosen in kontrollierten Studien feststellte. Es ist jedoch wichtig zu beachten, dass diese Real-World-Ergebnisse zur Dosis-Eskalation im Widerspruch zu der Netzwerkanalyse von Wang et al. (2024) und der Ashina et al.-Subgruppenanalyse (2018) stehen, die eine höhere Wirksamkeit von Erenumab 140 mg gegenüber 70 mg, insbesondere bei refraktären CM-Patient*innen, nahelegten. Die Diskrepanz lässt sich durch den Kontext der Vergleiche erklären: Während die hier vorgelegte Studie die Effektivität einer sequenziellen Dosiserhöhung bei Patient*innen untersuchte, die bereits 70 mg erhielten und möglicherweise nicht vollständig ansprachen, verglichen die Netzwerkanalyse von Wang et al. (2024) und die Ashina-Subgruppenanalyse (2018) die initiale Wahl zwischen 70 mg oder 140 mg in breiteren oder spezifisch refraktären Kohorten. Für einen Betroffenen, der bereits 70 mg erhält und nicht anspricht, scheint die reine Dosisverdopplung im Real-World-Setting oft nicht auszureichen, um das zugrunde liegende Nichtansprechen zu überwinden. Dies legt nahe, dass für Non-Responder auf 70 mg eine Strategie des Wechsels zu einem anderen CGRP-Antikörper oder die Erforschung anderer therapeutischer Wege möglicherweise fruchtbarer ist als eine routinemäßige Dosiserhöhung. Gleichzeitig kann dies die Praxis eines direkten Therapiebeginns mit 140 mg Erenumab bei bestimmten Zielpopulationen, insbesondere bei refraktärer chronischer Migräne, unterstützen.

Real-World-Daten wie die hier vorliegenden Studien (RWD) bieten wertvolle Einblicke in die Wirksamkeit und Sicherheit von Erenumab unter routinemäßigen klinischen Bedingungen. Sie spiegeln die klinische Praxis wider und umfassen oft Zielpopulationen, die vielfältiger und komplexer sind (z. B. refraktär, multimorbid) als die typischerweise in kontrollierten klinischen Studien eingeschlossenen Patient*innen. Die Fähigkeit von RWD, die Komplexität des klinischen Alltags abzubilden, einschließlich Patient*innen mit Polypharmazie und umfangreichen Behandlungsgeschichten, erhöht die externe Validität der Ergebnisse erheblich und macht sie für das tägliche Therapiemanagement in diesen Settings hochrelevant. Die untersuchten Studien bewerteten klinisch bedeutsame

Endpunkte wie die Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage (MHD), Responder-Raten ($\geq 50\%$ Reduktion) sowie Kopfschmerzintensität und -dauer und den Gebrauch von Akutmedikation, die sowohl auf Seite der Betroffenen wie auf Seite der Behandelnden von großer Bedeutung sind. Darüber hinaus berücksichtigten die Studien relevante Faktoren wie Medikamentenübergebrauch (MO) oder den Anteil von Betroffenen mit chronischer Migräne (CM) zu Studienbeginn, was für die Charakterisierung der Zielkohorte und das Verständnis des Ansprechens auf die Behandlung in herausfordernden Subgruppen wichtig ist. Die Analyse der Daten aus zwei verschiedenen Studienzentren (Halle und Jena) ist eine Stärke, da sie die Generalisierbarkeit der Ergebnisse potenziell erhöht und aufzeigt, dass die Ergebnisse nicht auf ein einzelnes Zentrum beschränkt sind. Die Feststellung, dass es trotz unterschiedlicher Zentren keine signifikanten Unterschiede in den primären Outcome-Parametern gab, stärkt die Robustheit der Befunde.

Der größte Schwachpunkt beider Studien ist ihr retrospektiver Charakter. Retrospektive Studien sind anfälliger für Selektionsbias, fehlende Daten und Confounding-Variablen, da die Daten nicht gezielt für die Forschungsfrage erhoben wurden. Insbesondere die Studie zur Dosisescalation auf Erenumab 140 mg von 2024 weist eine relativ kleine Fallzahl ($n=52$) auf. Kleinere Stichproben können die statistische Aussagekraft ("Power") der Analysen einschränken und die Generalisierbarkeit der Ergebnisse auf größere Populationen erschweren. Da es sich um Beobachtungsstudien handelt, gab es keine Randomisierung der Patient*innen zu Behandlungsgruppen oder eine Verblindung. Dies kann dazu führen, dass unbekannte Faktoren die Ergebnisse beeinflussen und kausale Zusammenhänge nicht eindeutig nachgewiesen werden können. Obwohl der Vergleich zwischen zwei Zentren eine Stärke ist, bleibt die Anzahl der beteiligten Zentren begrenzt. Eine größere Anzahl an Zentren könnte die externe Validität der Ergebnisse weiter erhöhen. Als Outcome Parameter wurde eine Ansprechrates von 50% gewählt. Insbesondere in der zweiten Studie wäre möglicherweise eine detaillierte Analyse einer 30% Ansprechrates von klinischer Relevanz in einer Zielgruppe, in der die Mehrheit von einer chronischen Migräne betroffen war. Zudem besteht darüber Konsens, dass bei chronischer Migräne eine Reduktion von 30 % der monatlichen Kopfschmerztage als klinisch akzeptable Verbesserung betrachtet wird (Diener et al., 2022). Außerdem waren Datensätze für einzelne Parameter für bestimmte Monate (z. B. den zweiten Monat unter Erenumab-Therapie) nicht vollständig. Die monatlichen Analysen zeigten jedoch konsistente Ergebnisse und

wichen nur geringfügig von den in den klinischen Visiten erhobenen gemittelten 3-Monats-Daten ab, weshalb sie als übertragbar angesehen werden können. Da keine Studienabbrüche auftraten bzw. die Bewertung aller Patient*innen mit durchgeführter Dosissteigerung möglich war, ist das Risiko einer Überschätzung des therapeutischen Effekts in der untersuchten Kohorte eher vernachlässigbar. Während der CGRP-Rezeptor-Antikörper-Therapie wurden zusätzlich verwendete medikamentöse oder nichtmedikamentöse Behandlungen nicht analysiert. Der Einfluss dieser Maßnahmen ist jedoch unwahrscheinlich, da in der klinischen Routinearbeit beider Zentren keine zusätzlichen Therapien gleichzeitig gestartet werden. Bezüglich der Kopfschmerzhäufigkeit beschränkten sich die Analyse auf Kopfschmerztag und schlossen beispielsweise Migränetage aus, da die Unterscheidung von Migräne- und Kopfschmerztagen durch Patient*innen oft unzuverlässig ist und daher von einigen Autor*innen sogar als Kontinuum interpretiert wird (Turner et al., 2015). Dementsprechend könnten Kopfschmerztag die tatsächliche Belastung der Zielpopulation besser widerspiegeln. Zudem scheinen weitere Outcome-Parameter neben den in unseren Studien erhobenen primären und sekundären Endpunkten einen wichtigen Beitrag zur Evaluation des Behandlungserfolgs zu leisten: Der "Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire" (MSQ) und die "Patient Global Impression of Change" (PGIC)-Skala wurden als die am besten geeigneten Instrumenten zur Vorhersage der Behandlungsfortführung nach 12 Wochen identifiziert (Alpuente et al., 2021). Es könnte argumentiert werden, dass die Zielpopulation der beiden Kopfschmerzzentren nicht gleichmäßig verteilt waren. Obwohl die Raten von episodischer Migräne (EM) und chronischer Migräne (CM) zwischen den Zentren in der zweiten Studie unterschiedlich waren (CM in Halle: 62 % vs. 35 % in Jena), zeigten die durchschnittlichen Kopfschmerztag keine signifikanten Unterschiede (16.17 vs. 15.03 durchschnittliche monatliche Kopfschmerztag) und lagen somit im Mittel über der Grenze für die Diagnose der chronischen Migräne. Dies unterstreicht die Tatsache, dass es sich um eine gleichmäßig stark betroffene Studiengruppe handelt. Darüber hinaus wurden in den beiden Kopfschmerzzentren unterschiedliche Kopfschmerztagbücher verwendet, wodurch spezifische Daten wie Migränetage oder Kopfschmerzintensität teilweise fehlten. Daher wurde eine quartalsweise gemittelte Erhebung parallel durchgeführt. Der Zeitpunkt der Dosiserhöhung auf 140 mg variierte zwischen den Patient*innen hing von der Reaktion auf die 70-mg-Dosierung von Erenumab ab.

Die Real-World-Studie von 2022 ist von besonderer Bedeutung, da sie die Wirksamkeit von Erenumab bei Patient*innen mit multiplen Vorbehandlungsversagen bestätigt. Diese Zielgruppen sind oft schwer zu behandeln und haben begrenzte Therapieoptionen. Die Fähigkeit von Erenumab, auch in dieser refraktären Population signifikante Verbesserungen zu erzielen, unterstreicht seinen Wert im klinischen Alltag. Die Reduktion des Medikamentenübergebrauchs, wie sie hier beobachtet werden konnte, ist ein zusätzlicher Vorteil, der die Gesamtmigränelastung der Patient*innen verringert und die Therapieadhärenz verbessern kann. Die Daten bezüglich der verzögerten Reaktion mit 50 % Response unter 70 mg Erenumab insbesondere bei Patient*innen mit chronischer Migräne unterstützen die aktuelle klinische Praxis, nach drei Monaten eine Therapieevaluation vorzunehmen. Die Ergebnisse der zweiten Studie von 2024 zur Dosis-Eskalation sind ebenfalls von praktischer Relevanz. Die Beobachtung, dass eine Erhöhung der Erenumab-Dosis von 70 mg auf 140 mg keinen zusätzlichen Nutzen erbrachte, steht im Einklang mit den Meta-Analyse-Ergebnissen von Zhu et al. (2019), die ebenfalls keine signifikante Überlegenheit der höheren Dosis in Bezug auf die Reduktion der MMD oder die 50 %-Responder-Rate feststellten. Dies legt nahe, dass für die meisten Patient*innen die 70 mg-Dosis ausreichend ist und eine Dosiserhöhung nicht pauschal empfohlen werden sollte, es sei denn, es gibt individuelle Gründe, die einen solchen Versuch rechtfertigen könnten. Auf der anderen Seite stützt es die mittlerweile gängige Praxis eines direkten Therapiestartes von 140 mg Erenumab und spricht gegen die Strategie einer Dosiserhöhung. Diese Erkenntnis ist wichtig für die Optimierung der Behandlungsstrategien und die Ressourcennutzung im Gesundheitswesen. Für Non-Responder könnte ein Wechsel auf einen anderen CGRP-Antikörper eine bessere Strategie darstellen als eine Dosiserhöhung. Die Langzeitdaten aus der 5-jährigen Open-Label-Extension-Studie zeigen zudem, dass die Wirksamkeit von Erenumab über einen längeren Zeitraum aufrechterhalten werden kann und keine neuen Sicherheitssignale auftreten. Dies ist entscheidend für eine chronische Erkrankung wie die Migräne, bei der eine langfristige Prophylaxe erforderlich ist.

Das günstige Sicherheitsprofil und die gute Verträglichkeit von Erenumab, die sich in niedrigen Abbruchraten widerspiegeln, tragen maßgeblich zur hohen Therapieadhärenz bei. Eine Therapie, die gut vertragen wird und langfristig wirksam ist, erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass die Behandlung konsequent fortgesetzt wird, was letztlich zu besseren und nachhaltigeren klinischen Ergebnissen führt. Aufbauend auf den Erkenntnissen

und Limitationen der vorliegenden Dissertation ergeben sich mehrere wichtige Forschungsfragen für die Zukunft, deren Beantwortung das Management der Migräne weiter optimieren kann:

- Prospektive, randomisierte Studien zum Dosisvergleich und zur -eskalation: Um die Effekte einer Erhaltungstherapie mit 70 mg im Vergleich zu 140 mg sowie die Wirksamkeit einer Dosiserhöhung bei Non-Respondern auf 70 mg eindeutig zu klären, sind prospektive, randomisierte, Placebo-kontrollierte und möglicherweise Crossover-Studien erforderlich. Solche Studien könnten auch spezifische Responder-Typen identifizieren, die von einer Dosiserhöhung profitieren könnten.
- Direkte Vergleichsstudien (Head-to-Head-Studien): Es besteht weiterhin ein Mangel an direkten Vergleichsstudien zwischen den verschiedenen CGRP-Antikörpern (Erenumab, Fremanezumab, Galcanezumab, Eptinezumab) und den oralen Gepanten. Solche Studien könnten Aufschluss über potenzielle Unterschiede in Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit geben und die individuelle Therapieauswahl erleichtern.
- Optimale Sequenzierungs- und Wechselstrategien: Für Patient*innen, die auf eine CGRP-zielgerichtete Therapie nicht ansprechen, ist die optimale nächste Behandlungsstrategie noch unklar. Zukünftige Forschung sollte untersuchen, ob ein Wechsel zu einem anderen CGRP-Antikörper, zu einem Gepant oder zu Therapien mit neuen Zielstrukturen (z. B. PACAP-Antikörper) die besten Ergebnisse liefert.
- Langzeitstudien mit umfassenden Patient Reported Outcome Measures (PROMs): Um die umfassende Wirkung der Therapie auf die Lebensqualität, die körperliche Funktion und die Alltagsbeeinträchtigung zu erfassen, sollten zukünftige Studien verstärkt PROMs wie den MSQ und die PGIC-Skala integrieren. Diese Parameter sind für Patient*innen von großer Bedeutung und können die Behandlungsfortführung besser vorhersagen.
- Biomarker-Studien zur Prädiktion des Therapieansprechens: Die Identifizierung von Biomarkern, die ein Ansprechen auf Erenumab vorhersagen können, würde eine personalisierte Medizin ermöglichen. Weitere Forschung in diesem Bereich ist entscheidend, um die Selektion zu optimieren.

- Untersuchung von Komorbiditäten und Begleittherapien: Zukünftige Studien sollten den Einfluss von Komorbiditäten und gleichzeitig verwendeten medikamentösen oder nicht-medikamentösen Behandlungen detaillierter analysieren, um potenzielle Interaktionen oder additive Effekte zu identifizieren.

Die Adressierung dieser Forschungsfragen wird dazu beitragen, die Lücken im Wissen über Erenumab und andere Migräneprophylaktika zu schließen, um die Behandlungspfade weiter zu optimieren und die Ergebnisse für die Betroffenen nachhaltig zu verbessern. Die hier vorliegenden Studien zur Bewertung der Wirksamkeit von Erenumab in der Migränebehandlung zweier mitteldeutscher Hochschulambulanzen reihen sich in eine konsistente und robuste Evidenzbasis pivotaler klinischer Studien sowie bestehender Real-World-Studien ein. Erenumab ist ein wirksames und gut verträgliches präventives Medikament für Patient*innen mit episodischer und chronischer Migräne. Besonders hervorzuheben ist die Wirksamkeit von Erenumab 70 mg auch bei Patient*innen, die auf multiple frühere präventive Behandlungen nicht angesprochen haben, was seine Rolle als wichtige Therapieoption in refraktären Fällen unterstreicht. Die Fähigkeit von Erenumab 70 mg, den Medikamentenübergebrauch zu reduzieren, ist ein weiterer signifikanter klinischer Vorteil. Die hier vorliegenden Real-World-Daten von 2024 deuten darauf hin, dass eine Dosiserhöhung auf 140 mg nicht immer einen zusätzlichen klinischen Nutzen bietet. Dies kann bei der individuellen Behandlungsplanung und der Optimierung der Therapie berücksichtigt werden.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass Erenumab einen erheblichen Fortschritt in der Migräneprophylaxe darstellt und sich dies in beiden Studienergebnissen bestätigen ließ. Diese Dissertation trägt dazu bei, die praktische Anwendung und Erkenntnisse dieses Migräne spezifischen prophylaktischen Medikaments im klinischen Alltag zu fundieren und zu verfeinern.

3. Literaturverzeichnis

Ashina, M., Dodick, D. W., Goadsby, P. J., Reuter, U., Silberstein, S. D., Zhang, F., ... & Mikol, D. D. (2017). Erenumab (AMG 334) in episodic migraine: Interim analysis of an ongoing open-label study. *Neurology*, 89(11), 1237–1243. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004391>

Ashina, M., Tepper, S., Brandes, J. L., Reuter, U., Boudreau, G., Doležil, D., ... & Mikol, D. D. (2018). Efficacy and safety of erenumab (AMG334) in chronic migraine patients with prior preventive treatment failure: A subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*, 38(10), 1611–1621. <https://doi.org/10.1177/0333102418788347>

Ashina, M., Phul, R., Khodaie, M., Löf, E., & Florea, I. (2024). A monoclonal antibody to PACAP for migraine prevention. *New England Journal of Medicine*, 391(9), 800–809. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2314577>

Bigal, M. E., Serrano, D., Buse, D., Scher, A., Stewart, W. F., & Lipton, R. B. (2008). Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: A longitudinal population-based study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 48(8), 1157–1168. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2008.01217.x>

Barbanti, P., Aurilia, C., Egeo, G., & Fofi, L. (2019). *Erenumab: from scientific evidence to clinical practice—the first Italian real-life data*. *Neurological Sciences*, 40(Suppl. 1), 177–179. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-03839-x>

Burow, P., Heintz, S., & Nägel, S. (2021). Therapy-refractory migraine. *PHARMAKON*, 9(3), 220–224. <https://doi.org/10.1691/pn.20210024>

Diener, H.-C., Dodick, D., Evers, S., Holle, D., Jensen, R. H., Lipton, R. B., Porreca, F., Silberstein, S., & Schwedt, T. (2019). Pathophysiology, prevention, and treatment of medication overuse headache. *The Lancet Neurology*, 18(9), 891–902. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30146-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30146-2)

Diener, H.-C., Förderreuther, S., Kropp, P., et al. (2022). Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1-Leitlinie. DGN und DMKG, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Online: <https://www.dgn.org/leitlinien> (abgerufen am 01.03.2025)

Dodick, D. W. (2018a). A phase-by-phase review of migraine pathophysiology. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 58(Suppl. 1), 4–16. <https://doi.org/10.1111/head.13300>

Dodick, D. W., Ashina, M., Brandes, J. L., Kudrow, D., Lanteri-Minet, M., Osipova, V., ... & Lenz, R. A. (2018b). ARISE: A phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia*, 38(6), 1026–1037. <https://doi.org/10.1177/0333102418759786>

- Edvinsson, L., Haanes, K. A., Warfvinge, K., & Krause, D. N. (2018). CGRP as the target of new migraine therapies – Successful translation from bench to clinic. *Nature Reviews Neurology*, 14(6), 338–350. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0003-1>
- Eftekhari, S., Salvatore, C. A., Calamari, A., et al. (2010). Differential distribution of calcitonin gene-related peptide and its receptor components in the human trigeminal ganglion. *Neuroscience*, 169, 683–96. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.05.016>
- Fernández-Bravo-Rodrigo, J., Cavero-Redondo, I., Lucerón-Lucas-Torres, M., Martínez-García, I., FlorGarcía, A., Barreda-Hernández, D., & Pascual-Morena, C. (2024). Real-world effectiveness and safety of erenumab for the treatment of migraine: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Pharmacology*, 976, 176702. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2024.176702>
- Ford, J. H., Jackson, J., Milligan, G., Cotton, S., Ahl, J., & Aurora, S. K. (2017). A real-world analysis of migraine: A cross-sectional study of disease burden and treatment patterns. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 57(10), 1532–1544. <https://doi.org/10.1111/head.13202>
- Gárate, G., González-Quintanilla, V., González, A., Pascual, M., Pérez-Pereda, S., Madera, J., & Pascual, J. (2023). Serum alpha and beta-CGRP levels in chronic migraine patients before and after monoclonal antibodies against CGRP or its receptor. *Annals of Neurology*, 94(2), 285–294. <https://doi.org/10.1002/ana.26658>
- Goadsby, P. J., Edvinsson, L., & Ekman, R. (1990). Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Annals of Neurology*, 28(2), 183–187. <https://doi.org/10.1002/ana.410280213>
- Goadsby, P. J., & Edvinsson, L. (1993). The trigeminovascular system and migraine: Studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Annals of Neurology*, 33(1), 48–56. <https://doi.org/10.1002/ana.410330109>
- Goadsby, P. J., Reuter, U., Hallström, Y., Broessner, G., Bonner, J. H., Zhang, F., & Diener, H. C. (2017). A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *New England Journal of Medicine*, 377(22), 2123–2132. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1705848>
- Goadsby, P. J., Reuter, U., Hallström, Y., Broessner, G., Bonner, J. H., Zhang, F., ... & Mikol, D. D. (2020). One-year sustained efficacy of erenumab in episodic migraine: Results of the STRIVE study. *Neurology*, 95(5), e469–e479. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010019>
- Göbel, C., Küster, M., Horlemann, J., Heinze, A., Heinze-Kuhn, K., Cirkel, A., & Göbel, H. (2022). Klinische Manifestationen und Pathophysiologie der Migräne: Risikogene, Phänotypen und das Calcitonin Gene-Related Peptide. *Schmerzmedizin*, 38(6), 20–27. <https://doi.org/10.1007/s00940-022-4039-3>
- Hansen, J. M., Hauge, A. W., Olesen, J., & Ashina, M. (2010). Calcitonin gene-related peptide triggers migraine-like attacks in patients with migraine with aura. *Cephalalgia*, 30(10), 1179–1186. <https://doi.org/10.1177/0333102410368444>

- Katsarava, Z., Manack, A., Yoon, M. S., Obermann, M., Becker, H., Dommès, P., ... & Diener, H. C. (2011). Chronic migraine: Classification and comparisons. *Cephalalgia*, 31(5), 520–529. <https://doi.org/10.1177/0333102410383590>
- Kuburas, A., & Russo, A. F. (2023). Shared and independent roles of CGRP and PACAP in migraine pathophysiology. *The Journal of Headache and Pain*, 24(1), 34. <https://doi.org/10.1186/s10194-023-01569-2>
- Lambru, G., Hill, B., Murphy, M., Tylova, I., & Andreou, A. P. (2020). A prospective real-world analysis of erenumab in refractory chronic migraine. *The Journal of Headache and Pain*, 21(1), 61. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01127-0>
- Lassen, L. H., Haderslev, P. A., Jacobsen, V. B., Iversen, H. K., Sperling, B., & Olesen, J. (2002). CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia*, 22(1), 54–61. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2002.00310.x>
- Lipton, R. B., Bigal, M. E., Diamond, M., Freitag, F., Reed, M. L., & Stewart, W. F. (2007). Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*, 68(5), 343–349. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000252808.97649.21>
- Mulderry, P. K., Ghatel, M. A., Spokes, R. A., Jones, P. M., Pierson, A. M., Hamid, Q. A., ... & Burrin, J. M. (1988). Differential expression of α -CGRP and β -CGRP by primary sensory neurons and enteric autonomic neurons of the rat. *Neuroscience*, 25(1), 195–205. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(88\)90018-8](https://doi.org/10.1016/0306-4522(88)90018-8)
- Nosedà, R., & Burstein, R. (2013). Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. *Pain*, 154(Suppl. 1), S44–S53. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.07.021>
- Olesen, J. (2018). International classification of headache disorders. *The Lancet Neurology*, 17(5), 396–397. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30085-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30085-1)
- Ornello, R., Casalena, A., Frattale, I., Gabriele, A., Affaitati, G., Giamberardino, M. A., ... & Sacco, S. (2020). Real-life data on the efficacy and safety of erenumab in the Abruzzo region, central Italy. *The Journal of Headache and Pain*, 21(1), 32. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01102-9>
- Ornello, R., Andreou, A. P., De Matteis, E., Jürgens, T. P., Minen, M. T., & Sacco, S. (2024). Resistant and refractory migraine: clinical presentation, pathophysiology, and management. *EBioMedicine*, 99, Article 104943. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104943>
- Overeem, L. H., Raffaelli, B., Mecklenburg, J., Kelderman, T., Neeb, L., & Reuter, U. (2021). 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*, 35(8), 805–820. <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00834-9>
- Porst, M., Wengler, A., Leddin, J., Neuhauser, H., Katsarava, Z., von der Lippe, E., & Rommel, A. (2020). Migräne und Spannungskopfschmerz in Deutschland. Prävalenz und

Erkrankungsschwere im Rahmen der Krankheitslast-Studie BURDEN 2020. <https://doi.org/10.25646/6988.2>

Raffaelli, B., Kalantzis, R., Mecklenburg, J., Overeem, L. H., Neeb, L., Gendolla, A., & Reuter, U. (2020). Erenumab in chronic migraine patients who previously failed five first-line oral prophylactics and onabotulinumtoxinA: A dual-center retrospective observational study. *Frontiers in Neurology*, 11, 417. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00417>

Reuter, U., Goadsby, P. J., Lanteri-Minet, M., Wen, S., Hours-Zesiger, P., Ferrari, M. D., & Dodick, D. W. (2018). 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. *The Lancet*, 392(10161), 2280–2287. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32534-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32534-0)

Reuter, U., Ehrlich, M., Gendolla, A., Heinze, A., Klatt, J., Wen, S., ... & Maier-Peuschel, M. (2022). Erenumab versus topiramate for the prevention of migraine – a randomised, double-blind, active-controlled phase 4 trial. *Cephalalgia*, 42(2), 108–118. <https://doi.org/10.1177/03331024211053571>

Rosignoli, C., Viganò, A., Guglielmetti, M., Bottiroli, S., Grazzi, L., & Martelletti, P. (2022). Applying a biopsychosocial model to migraine: Rationale and clinical implications. *The Journal of Headache and Pain*, 23(1), 100. <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01471-3>

Ruscheweyh, R., Klonowski, T., Goßrau, G., Kraya, T., Gaul, C., Straube, A., ... & Förderreuther, S. (2022). The headache registry of the German Migraine and Headache Society (DMKG): Baseline data of the first 1,351 patients. *The Journal of Headache and Pain*, 23(1), 74. <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01447-3>

Russo, A., Silvestro, M., Scotto di Clemente, F., Trojsi, F., Bisecco, A., Bonavita, S., ... & Tedeschi, G. (2020). Multidimensional assessment of the effects of erenumab in chronic migraine patients with previous unsuccessful preventive treatments: a comprehensive real-world experience. *The Journal of Headache and Pain*, 21(1), Article 69. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01143-0>

Russo, A. F., & Hay, D. L. (2022). CGRP physiology, pharmacology, and therapeutic targets: Migraine and beyond. *Physiological Reviews*, 103(2), 1565–1644. <https://doi.org/10.1152/physrev.00059.2021>

Sacco, S., Braschinsky, M., Ducros, A., Lampl, C., Little, P., Maassen van den Brink, A. M., ... & Martelletti, P. (2020). European Headache Federation consensus on the definition of resistant and refractory migraine: Developed with the endorsement of the European Migraine & Headache Alliance (EMHA). *Journal of Headache and Pain*, 21(1), 76. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01130-5>

Safiri, S., Pourfathi, H., Eagan, A., Mansournia, M. A., Khodayari, M. T., Sullman, M. J., ... & Kolahi, A. A. (2022). Global, regional, and national burden of migraine in 204 countries and territories, 1990 to 2019. *Pain*, 163(2), e293–e309. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002275>

- Scheffler, A., Messel, O., Wurthmann, S., Nsaka, M., Kleinschnitz, C., Glas, M., ... & Holle, D. (2020). Erenumab in highly therapy-refractory migraine patients: First German real-world evidence. *The Journal of Headache and Pain*, 21(1), 84. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01151-0>
- Steiner, T. J., Stovner, L. J., Katsarava, Z., Lainez, J. M., Lampl, C., Lantéri-Minet, M., ... & Andrée, C. (2014). The impact of headache in Europe: Principal results of the Eurolight project. *The Journal of Headache and Pain*, 15, 1–11. <https://doi.org/10.1186/1129-2377-15-31>
- Steiner, T. J., Stovner, L. J., & Jensen, R. (2018). Migraine is first cause of disability in under 50s: Will health politicians now take notice? *The Journal of Headache and Pain*, 19(1), 1–4. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0846-2>
- Steiner, T. J., Stovner, L. J., & Jensen, R. (2020). Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: Findings from GBD2019. *The Journal of Headache and Pain*, 21(1), 1–4. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01208-0>
- Stovner, L. J., Nichols, E., Steiner, T. J., Abd-Allah, F., Abdelalim, A., Al-Raddadi, R. M., ... & GBD 2016 Headache Collaborators. (2018). Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, 17(11), 954–976. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30322-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30322-3)
- Sun, H., Dodick, D. W., Silberstein, S., Goadsby, P. J., Reuter, U., Ashina, M., ... & Smith, B. P. (2016). Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: Interim analysis of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet Neurology*, 15(4), 382–390. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00019-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00019-3)
- Tepper, S., Ashina, M., Reuter, U., Brandes, J. L., Dolezil, D., Silberstein, S., & Cheng, S. (2017). Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: A randomised, double-blind, placebocontrolled phase 2 trial. *The Lancet Neurology*, 16(6), 425–434. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30083-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30083-2)
- Tepper, S. J., Diener, H. C., Ashina, M., Brandes, J. L., Friedman, D. I., Reuter, U., ... & Mikol, D. D. (2019). Erenumab in chronic migraine with medication overuse: Subgroup analysis of a randomized trial. *Neurology*, 92(20), e2309–e2320. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000007497>
- Turner, D. P., Smitherman, T. A., Black, A. K., Penzien, D. B., Porter, J. A., Lofland, K. R., & Houle, T. T. (2015). Are migraine and tension-type headache diagnostic types or points on a severity continuum? An exploration of the latent taxometric structure of headache. *Pain*, 156(7), 1200–1207. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000157>
- Wang, X., He, Q., Wen, D., Ma, L., & You, C. (2022). Efficacy and safety of erenumab in migraine prevention: evidences from direct and indirect comparisons. *Neurological Sciences*, 43(4), 2751–2758. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05701-5>

Yalın, O. Ö., Uluduz, D., Özge, A., Sungur, M. A., Selekler, M., & Siva, A. (2016). Phenotypic features of chronic migraine. *The Journal of Headache and Pain*, 17, Article number: 26. <https://doi.org/10.1186/s10194-016-0616-y>

Zhu, C., Guan, J., Xiao, H., Luo, W., & Tong, R. (2019). Erenumab safety and efficacy in migraine: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Medicine (Baltimore)*, 98(52), e18483. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018483>

4. Thesen

- (1) Der CGRP-Rezeptor-Antikörper Erenumab in der Dosis von 70 mg ist eine wirksame medikamentöse Prophylaxe in der Behandlung von Migränepatient*innen, welche bereits im Vorfeld eine Vielzahl von unwirksamen oder unverträglichen medikamentösen Prophylaxen erhielten. Dies gilt sowohl für Migränepatient*innen der untersuchten Stichprobe, welche die Kriterien sowohl einer episodischen Migräne (ICHD-3: 1.1./1.2.) als auch einer chronischen Migräne (ICHD-3: 1.3.) nach ICHD-3 erfüllten.
- (2) Die Strategie der Dosisescalation des CGRP-Rezeptor-Antikörpers Erenumab von 70 mg auf 140 mg zeigt keine zusätzliche Wirksamkeit hinsichtlich der untersuchten Outcome-Parameter bei Migränepatient*innen mit einer Vielzahl an medikamentösen (Vor-)Prophylaxen in der hier vorliegenden Stichprobe.
- (3) Der CGRP-Rezeptor-Antikörper Erenumab reduziert die Häufigkeit des Auftretens eines Medikamentenübergebrauchs von Akutmedikation in der untersuchten Kohorte.
- (4) Migränepatient*innen mit chronischer Migräne nach ICHD-3-Kriterien und begleitendem Übergebrauch an Akutmedikation scheinen von einer medikamentösen prophylaktischen Therapie mit Erenumab besonders zu profitieren.
- (5) Erenumab zeigt eine konsistente Wirksamkeit bei der Reduzierung der Migränebelastung sowohl bei episodischen als auch bei chronischen Migräneuntertypen im Real-World-Setting.
- (6) Die Real-World-Evidenz bestätigt und ergänzt weitgehend die Wirksamkeits- und Sicherheitsprofile von Erenumab, die in kontrollierten klinischen Studien etabliert wurden, und erhöht damit die Generalisierbarkeit seiner klinischen Vorteile.
- (7) Angesichts des begrenzten zusätzlichen Nutzens einer Dosiserhöhung von 70 mg auf 140 mg sollten alternative Strategien wie der Wechsel zu einem anderen CGRP-Antikörper oder die direkte Initiierung der Therapie mit 140 mg in refraktären Fällen zur Optimierung der kopfschmerzbedingten Beeinträchtigung in Betracht gezogen werden.

Publikationsteil

Literaturangabe

1. **Heintz, S.**, Storch, P., Burow, P. *et al.* Erenumab escalation in migraine - double dose without additional benefit - a retrospective experience. *Acta Neurol Belg* 124, 1663–1670 (2024). <https://doi.org/10.1007/s13760-024-02603-z>
2. Storch, P., Burow, P., Möller, B., **Heintz, S.** *et al.* Pooled retrospective analysis of 70 mg erenumab in episodic and chronic migraine: a two tertiary headache centers experience during clinical practice. *Acta Neurol Belg* 122, 931–937 (2022). <https://doi.org/10.1007/s13760-021-01770-7>

Darlegung der Beiträge

1. Heintz et al., 2024: SH mit Konzeption, Datenkuration, formale Analyse, Visualisierung, Verfassen – ursprünglicher Entwurf, Verfassen – Überarbeitung & Endfassung, übernahm die Projektadministration und die übergeordnete Verantwortung für alle Aspekte der Arbeit.
2. Storch et al., 2022: SH mit Datenkuration, formale Analyse (Mitarbeit), Visualisierung (Mitarbeit), kritische Durchsicht und Freigabe der finalen Manuskriptversion.

Acta Neurologica Belgica ist eine international peer-reviewte Fachzeitschrift im Bereich der klinischen Neurologie. Laut Journal Citation Reports (2024) beträgt der Impact Factor 2,1, der 5-Jahres-Impact Factor 2,3 (<https://link.springer.com/journal/13760>, zuletzt abgerufen am 19.08.2025).

Mit freundlicher schriftlicher Genehmigung vom 17.10.2024 von PhD Patricia A. Wiley, Publishing Editor für Acta Neurologica Belgica bei Springer Nature zum Abdruck und Veröffentlichung im Rahmen der Dissertation.



Pooled retrospective analysis of 70 mg erenumab in episodic and chronic migraine: a two tertiary headache centers experience during clinical practice

P. Storch¹ · P. Burow² · B. Möller¹ · T. Kraya³ · S. Heintz² · N. Politz¹ · S. Naegel²

Received: 8 April 2021 / Accepted: 29 July 2021 / Published online: 18 August 2021
© The Author(s) 2021

Abstract

Erenumab is a monoclonal antibody, targeted against the calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor. Clinical studies have demonstrated prophylactic efficacy in both episodic (EM) and chronic migraine (CM). The aim of the present study is to evaluate the efficacy of treatment in tertiary headache centers under real-life conditions. In a retrospective analysis, the period of 3 months before and after initiation of erenumab therapy was compared. Relevant parameters (headache days, headache intensity, headache duration, acute medication, previous prophylaxis treatments) were collected from medical charts of all migraine patients ($N=82$) who started treatment with erenumab between November 1st 2018 and May 1st 2019 at two tertiary headache centers in Germany. The sample included 68 female (82.9%) and 14 male patients aged between 22 and 78 years (mean 51.1 years, SD 10.5 years). Of these patients, 57.3% met the criteria for CM and 56.9% overused acute medication. Under therapy with erenumab, a significant reduction of headache days was observed from the first month on. The effect was most pronounced in the third month with a decrease in monthly headache days from 16.6 to 11.6 days ($p<0.001$). There was also a significant reduction in reported headache intensity ($p=0.004$) and average duration of headache attacks ($p=0.016$). The 50% responder rate in patients with CM was lower in the first month compared to EM but then increased similarly to EM. Patients with medication overuse (MO) also responded to the therapy. There was a reduction in medication overuse from 57% at baseline to 29% after therapy ($p=0.011$). Overall, a positive result of treatment with erenumab can be shown in a highly selected sample with severely affected migraine patients and a refractory course prior to treatment. This re-confirms the clinical trial data also for this highly selected group.

Keywords Migraine · Prophylaxis · Erenumab · CGRP antibody · Real-life data · Monoclonal antibody

Introduction

Migraine is a primary headache disorder with complex etiology, characterized by episodic headache and associated vegetative symptoms. With a prevalence of approx.

18%, migraine is of significant epidemiologic importance [1]. Besides frequently used medical acute therapy, headache prevention plays an important role in the treatment of migraines. In addition to non-pharmaceutical interventions, medications are important treatment options. These have so far mainly been several betablockers, flunarizine, anti-convulsants, and tricyclic-antidepressants, although the physiological mechanism of action of these drugs on the headache symptoms is largely unknown [2]. Often, treatment with these substances is discontinued due to undesirable side effects, insufficient efficacy, or contraindications [3, 4].

The new substance class of calcitonin gene-related peptide (CGRP) antibodies and CGRP receptor antibodies comprises the first drugs developed for migraine prophylaxis based on the pathophysiological knowledge of migraine. Erenumab is a fully humanized monoclonal antibody against CGRP and was the first approved substance for CGRP-based

P. Storch and P. Burow contributed equally.

✉ P. Burow
philipp.burow@uk-halle.de

¹ Headache Center Jena, Department of Neurology, University Hospital Jena, Am Klinikum 1, 07747 Jena, Germany

² Headache Center Halle, Department of Neurology, University Hospital Halle, Ernst-Grube-Str. 40, 06120 Halle (Saale), Germany

³ Department of Neurology, Hospital St. Georg, Delitzscher Str. 141, 04129 Leipzig, Germany

treatment in Germany based on its efficacy in chronic (CM) as well as episodic migraine (EM) [5–7]. Due to the significantly higher costs, reimbursement for CGRP-based therapies in Germany is limited to cases that are refractory to first-line prophylactics (beta-blocker, flunarizine, topiramate, amitriptyline, and for CM also onabotulinumtoxin A) or where these therapies were associated with intolerable side effects or were contraindicated.

Although the LIBERTY trial is often used to illustrate efficacy in therapy-refractory cases, it should be noted that the inclusion criteria of this study only allowed between two and four failed preventive treatments [6]. Therapy-refractory patients with more than four failed preventive treatments were not investigated in clinical trials. Therefore, studies are needed to clarify to which extent the data can be transferred to the currently mainly treated patients.

The Central German Headache Center Jena is a certified headache center (level 3) of the German Migraine and Headache Society (DMKG).

We present early real-world therapy data on the efficacy of erenumab in highly therapy refractory migraine patients.

Methods

For retrospective analysis of the therapy, relevant documents of 82 patients treated with erenumab at the Headache Centers Jena and Halle were evaluated. In the Headache Center Jena about 1500 patients with migraines are treated every year. Erenumab was used here since 2018 for prophylactic migraine therapy. The second study site (Halle) treats about 1500 headache patients per year, the majority of them migraine patients. Erenumab here also has been used since 2018 for prophylactic migraine treatment.

The period considered for analysis included 3 months before and after initiation of erenumab therapy.

The diagnosis was made according to the current diagnostic criteria of the International classification of headache (ICHD 3) [8]. In line with the German approval of erenumab, patients had to have at least 4 migraine day per month and—due to the regulation of reimbursement—most of the patients had previously failed at least 5 (EM) or 6 (CM) preventive treatments (discontinuation due to side effects, contraindication or insufficient effect despite adequate dosage and therapy time).

The treatment regimen was the same at both sites. Since only 70 mg erenumab were initially available in Germany, all patients included in this analysis were treated exclusively with 70 mg within the observation period. A prerequisite for the initiation of therapy and inclusion was the documentation of headache days over 3 months prior to initiation of therapy (= baseline=BL).

As the primary endpoint, the average reduction in headache days from the 3-month BL compared to the 3-month treatment period was predefined.

The following secondary endpoints were additionally analyzed:

- Fifty percent responder rate regarding headache days (3-month BL vs. 3-month treatment period).
- Change in average headache intensity (0 = light, 1 = medium, 2 = severe; 3-month BL vs. 3-month treatment period).
- Average duration of headache episodes regardless of the intake of acute medication (0 = less than 6 h; 1 = 7 to 12 h, 2 = longer than 12 h; 3-month BL vs. 3-month treatment period).
- Frequency of acute medication intake (3-month BL vs. 3-month treatment period).
- Effectiveness of acute medication (0 = none; 1 = little, 2 = good; 3-month BL vs. 3-month treatment period).
- Medication overuse (MO) frequency (3-month BL vs. 3-month treatment period).
- Subgroup analysis (patients with vs. without MO) regarding the reduction of headache days and 50% responder rates.

Additionally, following parameters were descriptively evaluated:

- Number of previous attempts of drug-based migraine prophylaxis as well as a number of therapy discontinuations due to intolerance, ineffectiveness and/or contraindication.
- Number/percentage of patients with pain medication overuse (MO) at the start of therapy with erenumab (≥ 10 days of acute medication per month in each of the 3 months before initiation of erenumab therapy).
- Number of study discontinuations.

Data sources at each headache center consisted of headache diaries kept by patients and documentation performed by clinic staff (e.g., related to pre-existing diseases, prior medication, and headache-related medication). Because the patients did not all use the same headache diary, not all data were equally evaluable [e.g., headache intensity according to numeric rating scale (0–10)]. Therefore, only data that could be validly collected in all calendars were evaluated. The target data were initially identified by the treating neurologists in Jena and Halle. Subsequently, the data were entered into a prepared data mask by a research associate, prepared for statistical analysis and evaluated descriptively and inference-statistically. SPSS 25 (International Business Machines Corporation, Armonk, New York, USA) was used for analysis. The test procedures used are indicated in the results section.

of the respective results. Figures were generated using SigmaPlot 12.0 (Systat Software inc.; San Jose, CA, USA).

The local ethics committees of the Friedrich-Schiller University Jena and the Martin-Luther University Halle-Wittenberg independently approved the analysis. Subsequently, the anonymized data were pooled and analyzed.

Results

Cohort description

In total, data from 82 patients (68 female, 14 male) aged between 22 and 78 years ($M=51.12$, $SD=10.66$) were analyzed. At baseline (BL), datasets were complete in all 82 patients with respect to headache days. Data on headache days in individual months were missing for the first month in three patients, for month 2 in 23 patients, and for month 3 in eight patients. No patient discontinued treatment before the end of the observation period (3 months after BL), e.g. due to adverse effects or lack of treatment effect.

The baseline average number of headache days per month was 16.6 (range 5–30, $SD=6.86$). Of the subjects investigated, 14.6% fulfilled the criteria for low-frequency EM (1–7 migraine days per month), 28% fulfilled the criteria for high-frequency EM (8–14 migraine days per month), and 57.3% fulfilled the criteria for CM (≥ 15 headache days per month) at BL.

For 76 patients, sufficient datasets were obtained to assess whether there was MO. 41 (53.9%) patients had MO in the 3 months before the start of erenumab therapy. Overuse was defined as the use of acute medication on ≥ 10 days per month for each of the 3 months prior to treatment.

Prior to initiation of erenumab therapy, an average of 4.49 ($SD=1.33$) medical attempts were made to prevent migraines. Prophylactic medication was discontinued most frequently due to insufficient efficacy (average 2.61, $SD=1.43$) followed by intolerance (average 1.51, $SD=1.29$) and contraindications (average 0.89, $SD=1.01$). 59.8% of the total cohort (49/82) received at least one injection of onabotulinum toxin A. Detailed information on the frequency of previous preventive attempts is given in Table 1.

Table 1 Frequency of failed migraine preventives sorted by respective reasons

	Number of failed preventives					
	0	1	2	3	4	> 4
Lack of effectivity ($n=81$)	7.4%	14.8%	28.5%	16.0%	25.9%	7.4%
Lack of tolerability ($n=81$)	27.2%	29.6%	16.0%	19.8%	7.4%	0.0%
Contraindication ($n=80$)	48.7%	21.3%	22.5%	7.5%	0.0%	0.0%

Depiction of frequencies (%) in relation to the number of preparations that were ineffective, intolerable, or contraindicated

Comparison between study sites

In the Headache Center Jena 47 patients with a mean age of 49.28 ($SD=9.20$) and in Halle 35 patients with a mean age of 53.60 ($SD=12.06$) were recruited. The patients did not differ significantly regarding gender distribution, number of headache days at BL, the proportion of patients with CM and proportion of patients with MO at BL (t test).

Effectiveness of therapy

Influence of erenumab on the number of headache days within the first 3 months of treatment

Following treatment initiation, a significant reduction in headache days was observed. In the total cohort, an average reduction in headache days from the 3-month BL compared to the 3-month treatment period of 4.97 ($SD=4.42$, $n=82$, $p<0.001$) was observed. For 53 patients, monthly datasets are available from the BL and patient's control appointments. In this group, the mean reduction in headache days was 4.81 ($SD=4.35$, $p<0.001$).

Efficacy was demonstrated from the first month of treatment onwards with a reduction of 4.41 headache days ($SD=3.97$, $n=79$, $p<0.001$) compared to BL. The effect further increased in the second month (reduction of headache days: 5.15, $SD=5.65$; $n=59$; $p<0.001$) and remained stable in the third month (reduction of headache days: 5.24, $SD=5.64$, $n=74$, $p<0.001$) (Fig. 1). The reduction was significant for both, CM and EM ($p\leq 0.001$ for all 3 months compared to BL, paired t test; 1st month EM: 4.21 CM: 4.57; 2nd month EM: 4.35 CM: 5.93; 3rd month EM: 4.69 CM: 5.69).

In the total cohort, a significant reduction of headache days was observed between the month before and the first month after treatment with erenumab (Fig. 2, $n=79$, $p<0.001$, paired t test).

50%-responder rate within and after a 3-month therapy with erenumab

Similar results were obtained for the total cohort with respect to the 50% responder rate in comparison to the 3-month BL

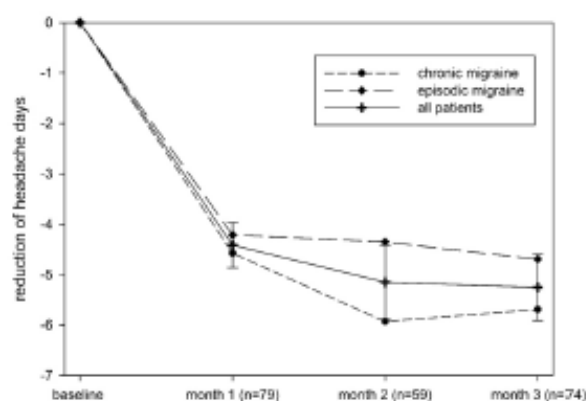


Fig. 1 Reduction of headache days under erenumab (70 mg) therapy. Reduction of headache days for each month after initiation of erenumab treatment compared to mean BL. Numbers of patients are given as not all data were available

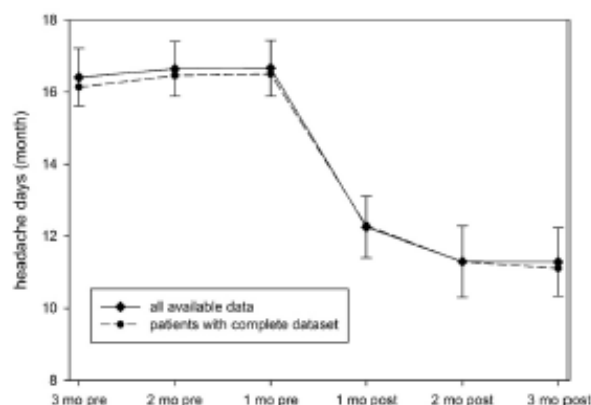


Fig. 2 Course of headache days during the six-month observation period. In addition to the reported findings of the manuscript, the graph illustrates the immediate effect with significant reduction of headache days in the total cohort comparing the first month before (1 mo pre) and the first month after (1 mo post) treatment initiation with 70 mg erenumab

(Fig. 3). For the first month, a 50% reduction was found in 23.1% (18 out of 79) of patients. The proportion with a 50% reduction of headache days further increased during the second (32.2% of patients, 19/59) and the third month (36.5% of patients, 27/74). Averaged over 3 months, the 50% responder rate was 26.9% (14/52). In patients with CM, the initial 50% responder rate was lower (first month 13.6%, 6/44, second month 30%, 9/30, third month 34.1%, 14/41), whereas patients with EM responded more quickly with respect to this parameter (first month 34.3%; second month 34.5%, third month 39.4%). However, the 50%-responder rate significantly distinguished between patients with EM and CM only in the first month after treatment with

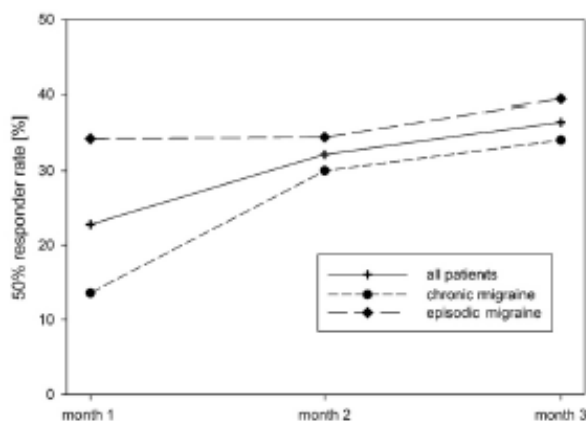


Fig. 3 Development of 50% responder rate over the 3-month treatment period with 70 mg erenumab. Comparison of mean BL to headache days of every month, differentiating all migraine, episodic and chronic course. For month 1 the 50% responder rate was significantly different between patients with episodic and chronic migraine (see text)

erenumab ($p=0.029$, $n=79$, Fisher's exact test). A center effect could not be found for the 50% responder rate for any of the 3 months (month 1: $p=0.295$, $n=79$; month 2: $p=0.098$, $n=54$; month 3: $p=0.187$, $n=74$; Fisher's exact Test).

In 24.3% of the patients, a maximum reduction of 10% in the number of headache days was observed in the third month after therapy compared to the mean BL. 17.6% of patients experienced an increase in headache days in this interval.

Influence of erenumab on headache intensity

Datasets regarding headache intensity within the observed interval (6 months) were complete for 53 patients. There was a significant reduction in headache intensity when comparing the average BL period to the average treatment period. The self-reported mean intensity before treatment was 1.34 (SD 0.50) on a three-stage scale (0 = light, 1 = medium, 2 = severe). In the 3 months following treatment, this value decreased to 1.28 (SD 0.52, $p=0.02$, paired t test).

For the averaged datasets of all patients, 78 datasets could be used showing similar results. The self-reported mean intensity before treatment was initially 1.44 (SD 0.51). In the 3 months following treatment, the mean intensity decreased to 1.31 (SD 0.55, $n=78$, $p=0.004$, paired t test).

Impact of erenumab on the average attack-duration

Data from 30 patients could be used to evaluate the attack-duration. There was a significant reduction in the average duration. While a three-stage scale (0 = < 6 h, 1 = 7–12 h,

2=> 12 h) showed an average attack length of 1.05 (SD 0.54) in the 3 months prior to the first injection, this was reduced to 0.93 (SD 0.56, $p=0.021$, paired t test) in the 3 months after the first injection.

Treatment influence on acute medication intake

For the evaluation of acute medication intake frequency datasets of 62 patients were available. Comparing baseline and therapy period a significant reduction of acute medication was observed. In the 3 months prior to therapy initiation, acute medication was used on 42.6% (SD 18.8) of the days. In the 3 months therapy period, the number of days with acute medication usage decreased to 29.2% (SD 18.1%) of the days ($p<0.001$, paired t test).

Influence of erenumab therapy on the effectiveness of acute medication

Regarding effectiveness (0 = no effect, 1 = little effect, 2 = good effect) of acute treatment, a significant difference between the baseline (mean 1.59, SD 0.42) and therapy period (mean 1.72, SD 0.35) was observed ($p=0.006$, $n=66$, paired t test).

Impact of erenumab influence on present MO

Of all patients with sufficient datasets, 56.9% (33/58) met the criteria for MO in the 3 months before therapy initiation. This proportion declined 3 months after treatment with erenumab to 29.3% (17/58, $p=0.011$).

Influence of MO on therapy response

Patients with MO had a higher BL headache burden (19.97 days, SD 6.59, $n=41$) than patients without overuse (12.87 days, SD 5.44, $n=36$; $p<0.001$, t test). After initiation of erenumab, headache days decreased significantly in both groups in all months compared to the mean BL (Table 2, $p\leq 0.001$ for all months, paired t test). Although MO patients numerically responded better to erenumab

treatment, this failed statistical significance (example 3rd month, MO vs. no MO: $p=0.203$, t test). There was no significant difference in the 50% responder rates for all months compared to the median BL comparing patients with and without overuse (month 1: $p=0.587$; month 2: $p=1.000$; month 3: $p=0.806$, Fisher's exact test). The results are summarized in Table 2.

Discussion

This study shows the effectiveness of 70 mg erenumab treatment in previously therapy-refractory migraine patients under real-life conditions at two independent headache centers.

A positive therapy effect could be illustrated on several target parameters. We found a significant reduction of headache days in all three treatment months. Regarding the 50% responder rates, we found a delayed response in patients with CM in the first month compared to EM. This confirms the data from a Phase II study and supports the common practice of assessing the therapeutic effect of the antibody especially in patients with chronic migraine only after 3 months [9, 10].

In addition to a reduction in the number of headache days, a 3-month therapy reduced the average intensity and duration of a headache attack. The consideration of pain intensity and duration provides important clues regarding the reduction of the individual burden in the context of migraines. In addition, erenumab treatment decreased the rate of MO by almost half in the observed population, although a drug holiday was not performed prior therapy. This is in line with the previously published Phase II trial of erenumab in CM, where efficacy in patients with migraine and medication overuse headache (MOH) was shown [7]. The efficacy of the acute medication increased significantly within the study in the 3 months after the first injection. This might reflect a reduced attack intensity. A direct effect of erenumab should also be discussed.

This study expands and confirms real-world data of studies investigating therapy effects of erenumab [11–16]. It should be noted that the results are not directly

Table 2 Efficacy of erenumab in patients with and without pain medication overuse (MO)

	Month 1		Month 2		Month 3	
	MO	No MO	MO	No MO	MO	No MO
Reduction of headache days (vs. mean BL)	4.68 ± 4.24, $n=41$	3.88 ± 3.67, $n=35$	6.88 ± 6.25, $n=27$	3.11 ± 4.55, $n=29$	5.86 ± 6.75, $n=36$	4.1 ± 4.18, $n=33$
50% responder rates	20% (8/41)	26% (9/35)	30% (8/27)	31% (9/29)	33% (12/36)	36% (12/33)

Comparative presentation of monthly headache day reduction and 50% responder rates in patients with and without medication overuse during therapy with erenumab. The numbers in parentheses indicate the available datasets

comparable as there were different compositions of study groups (regarding the proportion of patients with CM) and different doses of erenumab. Recently, two retrospective studies were published adding real-world experience with erenumab in tertiary headache centers in Germany [14, 16]. Regarding reduction of monthly headache days and 50% responder rates, the results of these studies could now be reproduced. Non-responders were described with a similar proportion [14]. Both studies showed a reduction of acute medication intake following erenumab, which is corroborated by our data. Only little data exist comparing the time course of the treatment effect in EM and CM. An Italian study by Ornello et al. found an increasing 50% responder rate over the first 3 months of erenumab therapy in a group almost exclusively composed of patients with CM [13]. This is also supported by our data showing significant differences in the early response of CM vs. EM. This underlines that especially CM patients need long enough evaluation periods before non-response is assumed.

Our data also provide information regarding the therapeutic effect of erenumab in patients with MOH. The 50% responder rate and reduction of monthly headache days are as good as in patients without MOH. This is in line with a previous study [12]. These results suggest that patients with MOH benefit from erenumab even without performing a withdrawal of acute medication. However, we were not able to confirm the results of the first Italian real-life data study presenting very high responder rates, possibly due to attrition-bias [17].

Limitations of the study mainly comprise missing data values and the retrospective study design. Data sets for individual parameters were not complete for individual months (e.g. 2nd month). The analyses per month showed congruent results and differed only slightly from the overall cohort and therefore appear to be transferable to the latter. As no study dropouts occurred, we do not see any risk of overestimating the therapeutic effect in our cohort. During antibody therapy, we did not analyze additionally used drugs or the use of non-drug treatment. The influence of these is unlikely, as in the clinical routine workup of both centers no additional therapies are started simultaneously. Regarding headache load, we limited the analysis to headache days and did not include migraine days for example, as patients' differentiation of migraine- and headache-days is often unreliable and therefore by some authors is even interpreted as a continuum [18]. Accordingly, headache days may better reflect the actual burden in the target population.

Further research is needed to replicate the findings in a larger, prospective study design.

Acknowledgements The authors thank Carmen Koch-Stork, KW medipoint, Bonn, Germany, for providing medical writing/editorial

support, which was funded by Novartis Pharma GmbH, Germany, in accordance with Good Publication Practice Guidelines.

Author contributions PS, BM, NP, and PB collected the data for analysis. PB, SH, and SN analyzed the dataset. PB, PS and SN were major contributors in writing the manuscript. TK revised the manuscript for intellectual content. All authors read and approved the final manuscript.

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL. Novartis Pharma GmbH funded medical writing support.

Data availability The datasets analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Declarations

Conflict of interest PS, PB, TK and SN received lecture fees from Novartis. PS and SN were also provided with a research grant from Novartis.

Ethics approval and consent to participate The ethics committees of the Halle and Jena University Hospitals independently approved this retrospective data analysis to be performed.

Consent for publication Not applicable.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

1. GBDH Collaborators (2018) Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 17(11):954–976
2. Diener H-C, Holle-Lee D, Nagel S, Dresler T, Gaul C, Göbel H et al (2019) Treatment of migraine attacks and prevention of migraine: guidelines by the German Migraine and Headache Society and the German Society of Neurology. *Clin Transl Neurosci* 3(1):1–40
3. Blumenfeld AM, Bloudek LM, Becker WJ, Buse DC, Varon SF, Maglinte GA et al (2013) Patterns of use and reasons for discontinuation of prophylactic medications for episodic migraine and chronic migraine: results from the second international burden of migraine study (IBMS-II). *Headache* 53(4):644–655
4. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, Gillard P, Hansen RN, Devine EB (2015) Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia* 35(6):478–488
5. Goadsby PJ, Reuter U, Hallstrom Y, Broessner G, Bonner JH, Zhang F et al (2017) A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med* 377(22):2123–2132

6. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, Wen S, Hours-Zesiger P, Ferrari MD et al (2018) 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* 392(10161):2280–2287
7. Tepper SJ, Diener HC, Ashina M, Brandes JL, Friedman DI, Reuter U et al (2019) Erenumab in chronic migraine with medication overuse: subgroup analysis of a randomized trial. *Neurology* 92(20):e2309–e2320
8. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) (2018) The international classification of headache disorders, 3rd edition (ICHD-3). *Cephalalgia* 38(1):1–211
9. Ashina M, Tepper S, Brandes JL, Reuter U, Boudreau G, Dolezil D et al (2018) Efficacy and safety of erenumab (AMG334) in chronic migraine patients with prior preventive treatment failure: a subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 38(10):1611–1621
10. Tepper S, Ashina M, Reuter U, Brandes JL, Dolezil D, Silberstein S et al (2017) Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol* 16(6):425–434
11. Cheng S, Jenkins B, Limberg N, Hutton E (2020) Erenumab in chronic migraine: an Australian experience. *Headache* 60(10):2555–2562
12. Lambru G, Hill B, Murphy M, Tylova I, Andreou AP (2020) A prospective real-world analysis of erenumab in refractory chronic migraine. *J Headache Pain* 21(1):61
13. Ornello R, Casalena A, Frattale I, Gabriele A, Affaitati G, Giamberardino MA et al (2020) Real-life data on the efficacy and safety of erenumab in the Abruzzo region, central Italy. *J Headache Pain* 21(1):32
14. Raffaelli B, Kalantzis R, Mecklenburg J, Overeem LH, Neeb L, Gendolla A et al (2020) Erenumab in chronic migraine patients who previously failed five first-line oral prophylactics and onabotulinumtoxinA: a dual-center retrospective observational study. *Front Neurol* 11:417
15. Russo A, Silvestro M, Scotto di Clemente F, Trojsi F, Bisecco A, Bonavita S et al (2020) Multidimensional assessment of the effects of erenumab in chronic migraine patients with previous unsuccessful preventive treatments: a comprehensive real-world experience. *J Headache Pain* 21(1):69
16. Scheffler A, Messel O, Wurthmann S, Nsaka M, Kleinschnitz C, Glas M et al (2020) Erenumab in highly therapy-refractory migraine patients: first German real-world evidence. *J Headache Pain* 21(1):84
17. Barbanti P, Aurilia C, Egeo G, Fofi L (2019) Erenumab: from scientific evidence to clinical practice—the first Italian real-life data. *Neurol Sci* 40(Suppl 1):177–179
18. Turner DP, Smitherman TA, Black AK, Penzien DB, Porter JA, Lofland KR et al (2015) Are migraine and tension-type headache diagnostic types or points on a severity continuum? An exploration of the latent taxometric structure of headache. *Pain* 156(7):1200–1207

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Erenumab escalation in migraine - double dose without additional benefit - a retrospective experience

Simon Heintz¹ · Peter Storch² · Philipp Burow¹ · Patricia Maier¹ · Mark Obermann³ · Grit Stoessel² · Torsten Kraya^{1,4} · Steffen Naegel^{1,5}

Received: 24 October 2023 / Accepted: 13 July 2024
© The Author(s) 2024

Abstract

Background Erenumab is a monoclonal antibody specifically targeting the CGRP-receptor. Several studies showed efficacy and safety in patients with migraine. Less is known regarding dosage increase, especially in a difficult to treat patients. The aim of the study is to evaluate the increased dosage under real world conditions with particular focus on 70 mg non-responders.

Methods In a retrospective analysis, patients treated in tertiary headache centers (Halle or Jena, Germany) receiving 70 mg erenumab for at least 3 months with a dosage increase to 140 mg were analyzed. Data were evaluated regarding headache days, intake of acute medication, previous prophylaxis, and medication overuse. Baseline and all treatment intervals were determined as three-month periods.

Results Datasets of 52 migraine patients (90.4% women) aged between 22 and 78 years (mean 50.4 years, SD 12.1 years) were analyzed. At baseline (mean headache-days 15.67 ± 6.37) 51.9% met criteria for chronic migraine and 56% were currently overusing acute medication. While therapy with 70 mg showed significant improvement in headache days and 50% response, further improvement was not achieved for therapy escalation to 140 mg. The same applies to the secondary end-points and covers the entire study population as well as the subgroups of chronic and episodic migraine. The 50% response of the 70 mg non-responders for escalation was only 5.14%.

Conclusions In this difficult-to-treat patient cohort we reconfirmed the effectiveness of erenumab, but could not detect any additional benefit for a dosage escalation from 70 mg to 140 mg erenumab.

Keywords Migraine · Erenumab · Real-world · Preventive medication

Background

Migraine is a primary headache disorder and is one of the leading neurological disorders causing disability worldwide [1]. Both non-medical and medical treatment strategies are necessary to improve quality of life in migraineurs. Besides effective acute therapy, prophylactic medication plays a crucial role. Several non-specific drugs for migraine prophylaxis such as beta- and calcium-channel blockers, anticonvulsants, and antidepressants are established [6]. Multiple studies have shown good efficacy and tolerability of antibodies against calcitonin gene-related peptide (CGRP) and the CGRP receptor [2]. Erenumab was the first CGRP based agent, approved 2018 by the European Medicines Agency, based on its efficacy for episodic and chronic migraine. Treatment with erenumab is safe, well tolerated and effective long-term in episodic and chronic migraine as proven in several randomized controlled studies [3–8].

✉ Steffen Naegel
steffen.naegel@medizin.uni-halle.de

¹ Department of Neurology, University Hospital Halle, Martin Luther University Halle-Wittenberg, Wittenberg, Germany

² Headache Center Jena, Department of Neurology, University Hospital Jena, Jena, Germany

³ Department of Neurology, Klinikum Weser-Egge, Hörter, Germany

⁴ Department of Neurology, Hospital St. Georg, Leipzig, Germany

⁵ Department of Neurology, Alfried Krupp Krankenhaus Essen, Alfried-Krupp-Straße 21, 45131 Essen, Germany

There are two doses for erenumab (70 or 140 mg every 4 weeks). Initially, because only the 70 mg dosage was available, only patients with inadequate or waning effect were escalated to 140 mg. This invariably resulted in an increase in the duration of therapy and therapy-evaluation. However, current guidelines recommend a decision as to whether antibody therapy is sufficiently effective after a maximum of 3 months [9]. Very little is known about the efficacy of a dosage escalation from 70 to 140 mg, the timing of the right erenumab dosage in the right patient and maintenance of therapeutic effects over time.

We present real-world data collected at two Headache Centers in Germany recruiting difficult-to-treat migraine patients before and after dose escalation from 70 mg to 140 mg erenumab with follow-up of up to 6 months.

Methods

In a retrospective chart analysis 52 outpatients receiving consecutive treatment with 70 and then 140 mg erenumab between 2018 and 2020 were identified. Treatment periods were predefined as follows: three months before initiation of 70 mg (pre70=baseline (BL)), three months after 70 mg (post70). As not all patients were escalated exactly after three months, further defined periods were three months before and after dose escalation to 140 mg erenumab (pre140 and post140). Additionally, treatment after dose escalation was followed up for 6 months. Episodic and chronic migraine was diagnosed according to the International Classification of Headache Disorders 3rd edition (ICHD-3, [10]). Most patients previously failed (or had contraindications) ≥ 4 first-line migraine prophylactics (beta-blockers (propranolol or metoprolol), calcium channel blockers (flunarizine), tricyclic antidepressants (amitriptyline) and anticonvulsants (topiramate). Chronic migraine patients additionally failed treatment with onabotulinumtoxin A.

All patients included in the analysis were treated first with 70 mg erenumab and were then escalated to a 140 mg dosage in both study centers within the observation period. The dose increase followed the ineffectiveness of the 70 mg treatment, which was not predefined on the basis of formal criteria, but was rather subject to the physician's judgment. Key prerequisite for the initiation of erenumab was the completion of a diagnostic headache diary covering at least 3 months before treatment initiation. Patients keeping up the headache diary for at least 3 additional months were included in the 140 mg erenumab group.

The following parameters were analyzed: headache days per month (primary endpoint: reduction of averaged three-month headache days in the defined time intervals), number of days of acute medication intake; 50% responder rates regarding the reduction of headache days; percentage of

patients with medication overuse (MO) defined as ≥ 10 days of acute medication three months prior to erenumab initiation (secondary endpoints). We analyzed descriptively the number of previous treatment attempts with first line oral prophylactics as well as the number of discontinuation due to lack of tolerability, lack of effectiveness and contraindicated usability.

At each center, data were extracted from standardized documentation forms obtained during routine clinical outpatient visits by the local headache specialists (comprising data on patients' history, medication regimen, previous treatments, medical and non-medical measures for migraine treatment). We analyzed patient headache diaries brought to those regular clinical visits. As patients did not all use the same headache diary, only data that were consistently documented were evaluated.

Data was scouted by different headache specialists and treating neurologists in Jena and Halle. A research associate used a designed data mask in both centers to enter the targeted data, later preparing it for statistical analysis. SPSS 25 (International Business Machines Corporation, Armonk, New York, USA) was used for analysis. The Greenhouse-Geisser adjustment was applied to correct for violations of sphericity. An analysis of variance (ANOVA) for repeated measurements with Greenhouse-Geisser adjustment was used for the treatment periods. Figures were generated using SigmaPlot (Systat Software inc.; San Jose, CA, USA). The local ethics committees of the Friedrich-Schiller University Jena and the Martin-Luther University Halle-Wittenberg independently approved the analysis.

Results

Cohort description

Data sets from 52 patients (47 female, 5 male) aged between 22 and 78 years (50.5 years, SD 12.63) were analyzed. Data on headache days in each individual month within the analyzed period were obtainable from 29 patients. We analyzed the admission forms patients had to fill out before the visit which contained headache days, intake of acute medication of the last three months during the regular screening follow-ups. As some patients (71.2%) were escalated after more than 3 months of treatment, post70 and pre140 intervals were defined as stated above. 5.8% (3/52) had 70 mg erenumab for 1 month, 11.5% (6/52) for 2 months and 37 patients more than 3 months.

The average number of headache days per month at baseline (pre70) was 15.67 days (± 6.37). 52% of the patients ($n=27$) fulfilled the diagnostic criteria for chronic migraine. Data on acute medication at BL were missing for four patients (8%). Average acute medication was taken on 12.22 (± 5.39) days. Prior to the initiation of erenumab therapy, an average of 3.67

(± 1.06) unsuccessful drug treatments were established for prophylactic treatment. Twelve patients received ≥ 5 (23.1%), 17 at least 4 (32.7%), 11 at least 3 (21.6%), 7 at least 2 (13.5%), and one patient only had one previous preventive medication. Data from four patients concerning previous prophylactics was incomplete and thus not evaluated. There were contraindications for at least one preventive drug in 60% of all patients before erenumab initiation. 55.8% of the cohort (29/52) received at least one treatment attempt with onabotulinumtoxin A. Twenty-seven patients (56%) were diagnosed with MO at BL. Patients were treated for an average of 6.38 ± 4.31 months with 70 mg erenumab and 9.52 ± 7.47 consecutive months with erenumab 140 mg. Forty-two datasets could be retrieved for the 6 months period, 52 for the 3 months after erenumab 140 mg dose escalation.

28.8% of the datasets were missing monthly data and were not available, but average three months data could be evaluated in the screening visits.

Comparison between study centers

In the Headache Center Jena 23 patients with a mean age of 49.21 years (± 10.58) and in Halle 29 patients with a mean age of 51.00 years (± 14.07) were analyzed. The data samples between Jena and Halle showed no significant difference between number of headache days at BL (16.17 MHD Halle vs. 15.03 MHD Jena pre 70 mg; $p = .567$), age ($p = .746$), usage of acute medication ($p = .718$) and gender (nearly 90% females in both centers). More details are given in Table 1.

Number of Headache days

There was no difference in headache days comparing the patients with a complete dataset (data available for each month) and the whole cohort in which for some patients only the averaged data for the three months intervals were available (Fig. 1B).

An analysis of variance (ANOVA) for repeated measurements with Greenhouse-Geisser adjustment showed a significant effect by the time of measurement, $F(2.01, 104.82) = 23.34$, $p < .001$, partial $\eta^2 = 0.314$.

A strong effect size was found according to the classification by Cohen. Average headache days therefore significantly

differed between time of measurements. Post-hoc-test with Bonferroni correction showed a reduction of 5.07 monthly headache days after treatment with 70 mg erenumab ($p < .001$, 95%-CI [3.35, 6.80]). The reduction of mean monthly headache days after treatment with 140 mg erenumab was -4.5 headache days ($p < .001$, 95%-CI [2.09, 6.91]). No difference (-0.47 headache days) was found between headache days pre 140 mg and post 140 mg ($p = 1.00$, 95%-CI [-0.82, 1.75]; Table 2; Figs. 1A and 2). ANOVA of the subgroup chronic migraine showed the same results (mean reduction of MHD -6.41 days pre and post 70 vs. EM by the time of measurements).

Mean difference between pre 140 and post 140 mg in the chronic migraine subgroup was 1.16 ± 0.92 headache days ($p = .394$).

In the subgroup of episodic migraine there was merely a difference between pre and post 70 mg ($p < .001$). Before escalation to 140 mg was a rise of 1.9 mean headache days in EM ($p < .092$). There was no difference post 140 and pre 140 mg in EM (+0.28 MHD, $p = 1.00$; Table 2).

Acute Medication Intake

Data regarding acute medication intake was missing in five patients of the overall cohort. An analysis of variance (ANOVA) showed a significant effect by the times of measurement with strong effect size, $F(2.32, 106.47) = 26.04$, $p < .001$, partial $\eta^2 = 0.361$. Post-hoc test with Bonferroni correction showed a reduction of 4.07 intake days after 70 mg erenumab ($p < .001$, 95% -CI [2.62, 5.52]) compared to baseline (Fig. 1D). There was a reduction of 4.26 intake days post 140 mg erenumab compared to BL ($p < .001$, 95%-CI [2.41; 6.13]). Post 140 mg erenumab was not significant with a mean reduction of 0.95 intake days compared to pre 140 mg ($p = .211$, 95% -CI [-0.26, 2.17]).

The subgroups CM/EM did not differ from the total cohort in post hoc Bonferroni calculations.

50% response

50% response (compared to BL) was calculated for the above-mentioned periods. 35% of the total cohort ($n = 52$) showed a 50% reduction of MHD in the first three months after initiation of 70 mg erenumab (Fig. 1C). There was no difference between

Table 1 Demographic and headache related parameters of the study cohort

	Halle ($n = 29$)	Jena ($n = 23$)
age (years)	51.00 (SD = 13.82)	49.81 (SD = 10.35)
gender (female/male)	90/10%	87/13%
migraine type (CM/EM)	62/38%	35/65%
medication-overuse	58%	55%
previous migraine prophylaxis/attempts	3.69 (SD = 1.11)	3.63 (SD = 1.07)

Abbreviations: SD, standard deviation; CM, chronic migraine; EM, episodic migraine

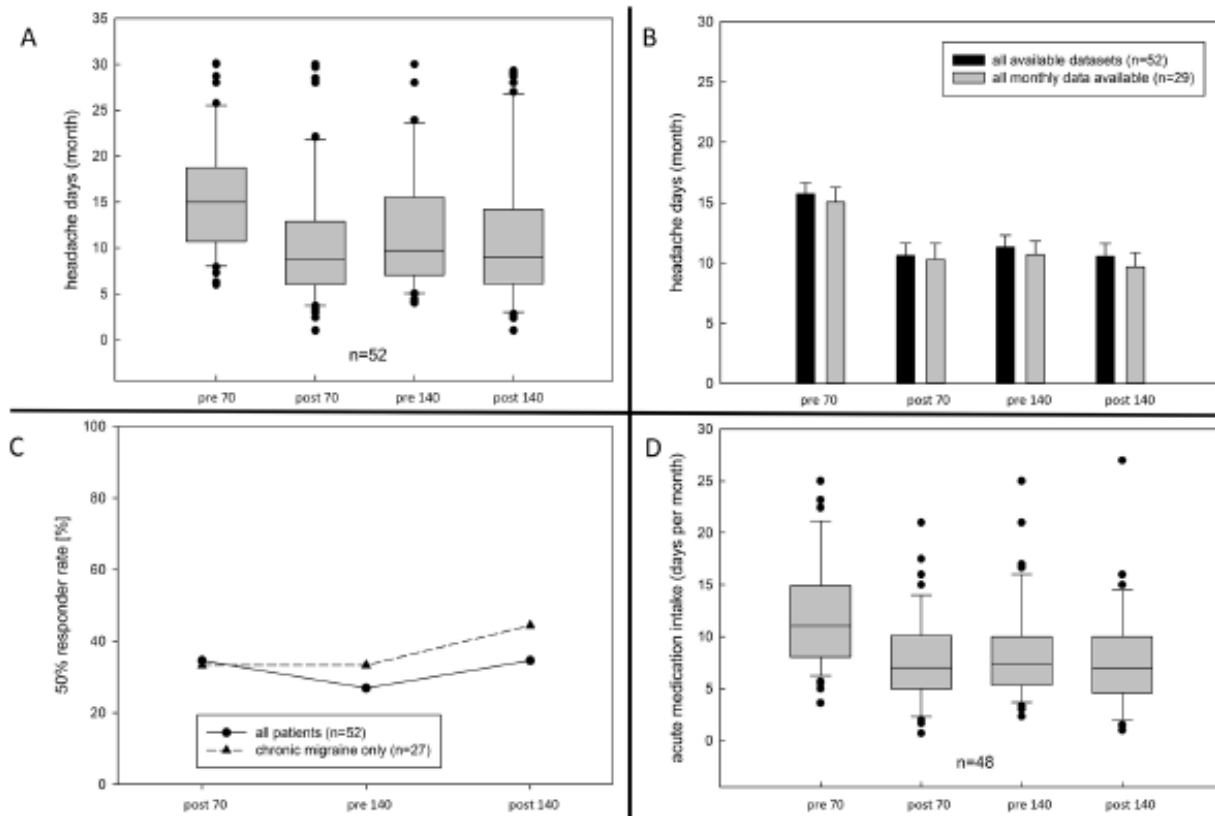


Fig. 1 Clinical course after therapy escalation (70 mg to 140 mg). **A:** Course of headache days; **B:** Comparison regarding headache days of the full cohort and the cohort with complete datasets; **C:** 50% response; **D:** days with intake of acute medication. All time points represent averaged 3-month intervals. pre 70=3 months immediately

before 70 mg erenumab, post 70=3 months directly following 70 mg erenumab treatment, pre 140=3 months immediately before dosage increase to 140 mg erenumab, post 140=3 months directly following 140 mg erenumab treatment

EM and CM (36% in EM vs. 33% in CM). Escalation from 70 mg to 140 mg erenumab did not significantly increase the rate of 50% response within the first three months, not just in our total study sample but also in the subgroups (pre 140 mg: 25%, post 140 mg: 35%, Cochran-Q test, $p=.168$, subgroups: episodic migraine 16% pre 140 mg 25% post, $p=.150$; chronic migraine 33% pre 140 mg, 44% post 140 mg $p=.105$, Cochran-Q Test).

Medication overuse

56% of the patients ($n=27$) used acute medications more than ten days per month over the three months baseline period. The rates of patients with MO differed between the analyzed time intervals: The rate of MO post 140 mg was twenty-nine, showing a significant reduction compared to BL (BL vs. post 140 mg, $p<.001$). We found no significant difference of MO rates between post 70 mg, pre 140 mg and post 140 mg time measurements ($p<.001$, Cochran-Q Test).

Response of the non-responders

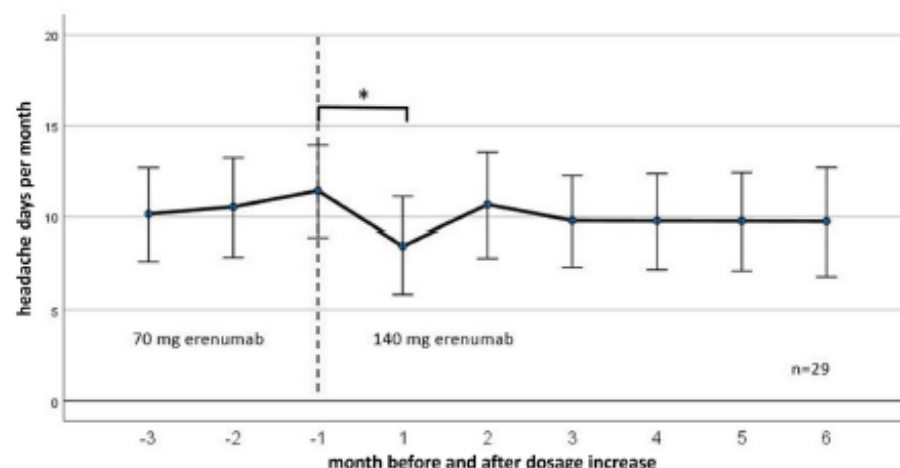
As treatment failure was not predefined, not all patients that were escalated to 140 mg had a response $<50\%$, but 75% of patients showed less than a 50% response after 70 mg erenumab initiation (39/52). This cohort was defined as non-responder and analyzed separately (Table 3). Headache days before and after the 140 mg erenumab escalation did not differ significantly (13.40 MHD pre 140 mg vs. 12.97 after 140 mg, $p=.426$, paired t-test). Further distinction between episodic and chronic migraine showed, comparably to the total cohort, also no significant difference (episodic: before 140 mg 9.55 MHD vs. 9.8 MHD after, $p=.760$; chronic: 17.89 MHD before vs. 16.67 MHD after 140 mg erenumab; $p=.070$, paired t-test). To note, in episodic migraineurs escalation to 140 mg erenumab did not decrease monthly headache days at all (+0.25). Regarding the secondary endpoint intake days of acute medication, no significant difference was found, neither in the total cohort nor in episodic and chronic migraineurs (9.58 intake days before and 8.73 intake days after, $p=.190$, paired t-test),

Table 2 Summarized results regarding the primary and secondary endpoints

	pre 70 mg	post 70 mg	pre 140 mg	post 140 mg	p-Value
headache days (<i>n</i> = 52)	15.67 (± 6.40)	10.60 (± 7.11)	11.64 (± 6.92)	11.17 (± 7.91)	<i>p</i> < .001 (ANOVA)
headache days EM (<i>n</i> = 25)	10.57 (± 2.52)	6.94 (± 3.40)	8.84 (± 4.41)	9.12 (± 6.42)	<i>p</i> < .001 (ANOVA)
headache days CM (<i>n</i> = 27)	20.39 (± 5.13)	13.98 (± 7.99)	14.23 (± 7.85)	13.06 (± 8.77)	<i>p</i> < .001 (ANOVA)
acute medication intake (<i>n</i> = 47)	11.94 (± 5.17)	7.88 (± 4.35)	8.63 (± 4.67)	7.68 (± 4.85)	<i>p</i> < .001 (ANOVA)
acute medication intake EM (<i>n</i> = 25)	9.81 (± 2.64)	6.22 (± 3.28)	7.42 (± 3.56)	6.92 (± 3.87)	<i>p</i> < .001 (ANOVA)
acute medication intake CM (<i>n</i> = 22)	14.37 (± 6.24)	9.77 (± 4.70)	10.02 (± 5.44)	8.55 (± 5.73)	<i>p</i> < .001 (ANOVA)
medication overuse	56% (27/48)	27% (13/48)	31% (15/48)	29% (14/48)	<i>p</i> < .001 (Cochran-Q test)
50% response (<i>n</i> = 52)		35% (18/52)	25% (13/52)	35% (18/52)	<i>p</i> = .168 (Cochran-Q test)
50% response EM (<i>n</i> = 25)		36% (9/25)	16% (4/25)	25% (6/25)	<i>p</i> = .150 (Cochran-Q test)
50% response CM (<i>n</i> = 27)		33% (9/27)	33% (9/27)	44% (12/27)	<i>p</i> = .105 (Cochran-Q test)

Table 2: Time of measurements (pre 70 mg, post 70 mg, pre 140 mg, post 140 mg) on averaged 3 months data. Abbreviations: CM, chronic migraine; EM, episodic migraine; 50% response (reduction of 50% headache days 3 months before and after erenumab treatment)

Fig. 2 Illustration of monthly headache days with three months 70 mg to six months 140 mg erenumab treatment. Only patients with complete records were included in this figure. The numbers of the X-axis represent the months before (negative) and from (positive) the dose increase. In which -1 corresponds to the retrospective analysis performed at the time of the dose increase



and medication overuse was not reduced (41.67% vs. 36.11%; *p* = .527, Wilcoxon test). The 50% response of these non-responders was as little as 5.13% (2/39).

Discussion

This study reconfirms effectiveness of erenumab 70 mg and 140 mg even in difficult-to-treat patients in a real-world treatment setting, and thus adding evidence to the already existing large, controlled clinical trials. Erenumab 70 mg and 140 mg reduce monthly headache days, as well as days of acute medication intake. This is in line with other real-world data around the globe underscoring the efficacy and safety of erenumab in

patients with multiple treatment failures [11–15]. However, an increase of the dose from 70 mg to 140 mg erenumab apparently does not increase this efficacy in migraine patients any further.

These results are in line with the large clinical trials investigating 70 and 140 mg (Strive for EM and the Phase 2 CM trial), where both dosages were studied in parallel trial-arms and showed no significant differences regarding the primary outcome measures [3, 8]. We could not find superiority of 140 mg in our real-world data, as we could not find a positive effect of the dose escalation from 70 mg to 140 mg after 3 months of therapy concerning our primary outcome parameter (headache days) in the total cohort. Furthermore, the dose increase did not result in taking fewer acute

Table 3 Summarized results of the non-responders

	pre 140 mg	post 140 mg	p-Value
headache days (n=39)	13.40 ($\pm$ 7.13)	12.97($\pm$ 8.15)	p = .426 (paired t test)
headache days EM (n=21)	9.55 ($\pm$ 4.46)	9.8 ($\pm$ 6.69)	p = .760 (paired t test)
headache days CM (n=18)	17.89 ($\pm$ 7.11)	16.67 ($\pm$ 8.31)	p = .070 (paired t test)
acute medication intake (n=36)	9.58 ($\pm$ 4.81)	8.73 ($\pm$ 4.81)	p = .190 (paired t test)
acute medication intake EM (n=21)	8.05 ($\pm$ 3.49)	7.42 ($\pm$ 3.80)	p = .402 (paired t test)
acute medication intake CM (n=15)	11.71 ($\pm$ 5.66)	10.56 ($\pm$ 5.58)	p = .156 (paired t test)
medication overuse (n=36)	41.67% (15/36)	36.11% (13/36)	p = .527 (Wilcoxon test)

Table 3: Additional analysis of the patients with non-response defined as response to 70 mg erenumab regarding the headache days. This analysis directly compares the data of the three months before 140 mg erenumab escalation and the first 3 months under 140 mg erenumab therapy regarding headache days, days of intake of abortive medication and medication overuse. Abbreviations: CM, chronic migraine; EM, episodic migraine; SD, standard deviation

medications. This reconfirms recent real-world data from Italy where erenumab showed to be effective in chronic migraineurs with > 4 previous treatment failures [12]. In this Italian study forty-three patients were escalated from 70 mg to 140 mg, but as dose escalation was performed at variable time intervals the authors were unable to assess the exact contribution of dose escalation to treatment effect.

Data focusing on dose increase are very sparse, but there is some evidence favoring the higher dose. Data from a 52-week open-label extension, phase-2 study support the benefit of the 140 mg erenumab in chronic migraineurs, as post-hoc analyses of efficacy parameters, including reductions in mean monthly migraine days, responder rates, and reduction in days of use of acute migraine-specific medications favored 140 mg. This does not strictly contradict our findings, as these were long-term data and dosage escalation was performed only in a subset of patients and not due to non-response, but per protocol. Furthermore, as only patients which completed the 52-week open label phase were included, these data may be biased by higher drop-out rates of non-responders [16]. A recent Canadian study showed that the treatment after dose increase was more likely to be continued than a deescalation from 140 mg to 70 mg or maintenance of 70 mg [17]. Furthermore, a recent systematic review investigating EM performed a pairwise meta- and Bayesian network analysis found a significant improvement in response rate and a reduction in monthly acute migraine-specific medication days following dose increase. This however, was in contrast to the lack of functional improvement after the higher dose was implemented. For safety, the analysis also found no significant difference between the two regimens [18]. Authors concluded that 140 mg may be a better choice for patients with episodic migraine with prior migraine treatment failure, but also stated that a direct comparison of dose increase

after treatment failure of the lower dose would be highly warranted in further studies for final clarification.

In our study only very few findings are suggestive for some benefit of 140 mg. For example the 50% response rate following dosage escalation to 140 mg was numerically slightly higher in the CM subgroup (44% vs. 25% EM) and improvement in headache days of the CM non-responders trended towards significance ($p = .070$). However, in our study the 50% response of the 70 mg non-responders after escalation to 140 mg was as little as 5.14%, which numerically appears inferior to switching monoclonal antibodies according to a recent observational multicenter study [19]. Consequently, switching antibodies seems more promising than dose escalation of erenumab.

The main limitation of our study is the retrospective design to analyze the effect of a dose escalation. Further studies should engage in randomized, placebo controlled and maybe crossover designs in order to compare effects of 70 mg maintenance therapy versus 140 mg on the course of the disease.

One could argue, that the patients of both headache study centers were not equally balanced, but although rates of EM and CM differed between study centers (CM in Halle 62% vs. 35% in Jena), averaged headache days showed no significant differences (16.17 vs. 15.03 MHD), underlining the fact of an equally severe impacted and homogenic study group. Furthermore, at the two headache Centers different headache diaries were used, so distinct data including migraine days or headache intensity is missing. We did not screen for concomitant medication or the use of non-drug therapy. The time of the escalation to 140 mg varied between patients, depending on the erenumab 70 mg response, so more standardized data would be needed in order to distinguish between immediate responders and

late onset responders. Further studies should also address migraine specific and non-specific acute medication intake, because risk of chronification seems to depend on dosage, medication class and migraine subtype [20, 21]. It would also be interesting how responses to specific acute medications evolve under erenumab treatment.

Conclusion

Our study suggests that the dose increase from 70 mg to 140 mg erenumab in treatment refractory patients who did not respond 70 mg may not be successful. In this case switching monoclonal antibodies may be considered as an alternative. Further data are needed to evaluate effects of immediate and late onset erenumab escalation response in different subgroups.

Author contributions SH, PS, GS, PM, and PB collected the data for analysis. SN, SH, PM and PB analyzed the dataset. SH and SN were major contributors in writing the manuscript. TK and MO revised the manuscript for intellectual content. All authors read and approved the final manuscript.

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Declarations PS, PB, TK and SN received lecture fees from Novartis. PS and SN were also provided with a research grant from Novartis.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

- Feigin VL, Vos T, Nichols E et al (2020) The global burden of neurological disorders: translating evidence into policy. *Lancet Neurol* 19:255–265. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30411-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30411-9)
- Drellia K, Kokoti L, Deligianni CI et al (2021) Anti-CGRP monoclonal antibodies for migraine prevention: a systematic review and likelihood to help or harm analysis. *Cephalalgia* 41:851–864. <https://doi.org/10.1177/0333102421989601>
- Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y et al (2017) A controlled trial of Erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med* 377:2123–2132. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1705848>
- Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M et al (2018) 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* 392:2280–2287. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32534-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32534-0)
- Ashina M, Goadsby PJ, Reuter U et al (2021) Long-term efficacy and safety of erenumab in migraine prevention: results from a 5-year, open-label treatment phase of a randomized clinical trial. *Eur J Neurol* 28:1716–1725. <https://doi.org/10.1111/ene.14715>
- Ashina M, Tepper S, Brandes JL et al (2018) Efficacy and safety of erenumab (AMG334) in chronic migraine patients with prior preventive treatment failure: a subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 38:1611–1621. <https://doi.org/10.1177/0333102418788347>
- Dodick DW, Ashina M, Brandes JL et al (2018) ARISE: a phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia* 38:1026–1037. <https://doi.org/10.1177/0333102418759786>
- Tepper S, Ashina M, Reuter U et al (2017) Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol* 16:425–434. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30083-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30083-2)
- Diener H-C, Förderreuther S, Gaul C et al (2020) Prevention of migraine with monoclonal antibodies against CGRP or the CGRP receptor: addition to the S1 guideline: therapy of migraine attacks and prevention of migraine. Recommendations of the Germany Society of Neurology and the German migraine and Headache Society. *Neurol Res Pract* 2:11. <https://doi.org/10.1186/s42466-020-00057-1>
- (2018) Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 38:1–211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
- Scheffler A, Messel O, Wurthmann S et al (2020) Erenumab in highly therapy-refractory migraine patients: first German real-world evidence. *J Headache Pain* 21:84. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01151-0>
- Ornello R, Casalella A, Frattale I et al (2020) Real-life data on the efficacy and safety of erenumab in the Abruzzo region, central Italy. *J Headache Pain* 21:61. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01127-0>
- Talbot J, Stuckey R, Crawford L et al (2021) Improvements in pain, medication use and quality of life in onabotulinumtoxin-resistant chronic migraine patients following erenumab treatment - real world outcomes. *J Headache Pain* 22:5. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01214-2>
- Cheng S, Jenkins B, Limberg N, Hutton E (2020) Erenumab in Chronic Migraine: an Australian experience. *Headache* 60:2555–2562. <https://doi.org/10.1111/head.13968>
- Robblee J, Devick KL, Mendez N et al (2020) Real-world patient experience with erenumab for the preventive treatment of migraine. *Headache* 60:2014–2025. <https://doi.org/10.1111/head.13951>
- Tepper SJ, Ashina M, Reuter U et al (2020) Long-term safety and efficacy of erenumab in patients with chronic migraine: results from a 52-week, open-label extension study. *Cephalalgia* 40:543–553. <https://doi.org/10.1177/0333102420912726>
- Gladstone J, Chhibber S, Minhas J (2022) Real-world persistence of erenumab for preventive treatment of chronic and episodic migraine: retrospective real-world study. *Headache: J Head Face Pain* 62(1):78–88. <https://doi.org/10.1111/head.14218>
- Yang Y, Chen M, Wu D et al (2022) Optimal dose of Erenumab for Preventive Treatment of episodic migraine: a systematic review and Meta-analysis. *Curr Neuropharmacol* 20:460–470. <https://doi.org/10.2174/1570159X19666210823104916>
- Overeem LH, Peikert A, Hofacker MD et al (2022) Effect of antibody switch in non-responders to a CGRP receptor antibody treatment in migraine: a multi-center

- retrospective cohort study. *Cephalalgia* 42:291–301. <https://doi.org/10.1177/03331024211048765>
20. Bigal ME, Lipton RB (2009) Overuse of acute migraine medications and migraine chronification. *Curr Pain Headache Rep* 13:301–307. <https://doi.org/10.1007/s11916-009-0048-3>
 21. Bigal ME, Lipton RB (2008) Excessive acute migraine medication use and migraine progression. *Neurology* 71:1821–1828. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000335946.53860.1d>

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Selbstständigkeitserklärung und Erklärung über frühere Promotionsversuche

- (1) Ich erkläre, dass ich mich an keiner anderen Hochschule einem Promotionsverfahren unterzogen bzw. eine Promotion begonnen habe.
- (2) Ich erkläre, die Angaben wahrheitsgemäß gemacht und die wissenschaftliche Arbeit an keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht zu haben.
- (3) Ich erkläre an Eides statt, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Alle Regeln der guten wissenschaftlichen Praxis wurden eingehalten; es wurden keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht.

Simon Heintz

Leipzig den, 20/08/2025

Danksagung

Diese Arbeit widme ich meiner Familie.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Steffen Nägel, der mir als damaliger Leiter der Kopfschmerzambulanz am Universitätsklinikum Halle den Einstieg in das Themenfeld „Kopfschmerz“ ermöglichte. Über die vergangenen Jahre hinweg durfte ich durch ihn entscheidende klinische und wissenschaftliche Erfahrungen sammeln. Auch im Rahmen dieser Dissertation hat er mir mit konstruktivem Feedback und wertvoller Unterstützung zur Seite gestanden.

Ich danke meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. Torsten Kraya, herzlich für die ausgezeichnete Betreuung und wissenschaftliche Begleitung während des gesamten Promotionsprozesses.

Ebenso möchte ich Herrn Dr. Philipp Burow danken, der aktiv an der Durchführung der Studien beteiligt war, sowie Frau M. Sc. Psych. Patricia Maier aus der AG Kopfschmerz, deren Expertise und Hinweise zur statistischen Auswertung von großem Wert waren.

Mein besonderer Dank gilt auch der Arbeitsgruppe um Herrn Dr. Peter Storch von der Universitätsklinik in Jena. Ohne deren Mitwirkung, insbesondere bei der Stichprobenerhebung, wäre der vorliegende Studienumfang in dieser Form nicht realisierbar gewesen.

Posthum danke ich Herrn Prof. Dr. Stephan Franz Maria Zierz, der im Jahr 2024 unerwartet verstorben ist. In gleicher Weise spreche ich Herrn Prof. Dr. Markus Otto meinen Dank aus. Beide haben mir im Rahmen meiner Facharztweiterbildung in der Neurologie die Möglichkeit eröffnet, in der universitären Spezialambulanz für Kopf- und Gesichtsschmerzen tätig zu werden. Ohne ihr Vertrauen und ihre Unterstützung hätte ich mich weder wissenschaftlich noch klinisch in diesem Spezialbereich in vergleichbarem Maße weiterentwickeln können.