

Aus der Klinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Wirksamkeit des CGRP-Rezeptor Antikörpers Erenumab in der Prophylaxe der
chronischen Migräne bei Patient*innen mit zahlreichen erfolglosen Vorprophylaxen

Efficacy of the CGRP-receptor antibody Erenumab in the prophylaxis of chronic
migraine in patients with multiple prior treatment failures

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Rea Kalantzis

aus Berlin

Datum der Promotion: 23. März 2024

I. VORWORT

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden 2020 im Journal *Frontiers in Neurology* veröffentlicht.

Raffaelli B, Kalantzis R, Mecklenburg J, Overeem LH, Neeb L, Gendolla A, Reuter U, Erenumab in Chronic Migraine Patients Who Previously Failed Five First-Line Oral Prophylactics and OnabotulinumtoxinA: A Dual-Center Retrospective Observational Study. *Front Neurol.* 2020;11:417. DOI: [10.3389/fneur.2020.00417](https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00417)

II. INHALTSVERZEICHNIS		
I.	VORWORT	2
II.	INHALTSVERZEICHNIS	3
III.	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
IV.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	7
V.	TABELLENVERZEICHNIS	8
VI.	ABSTRACT	9
1.	EINLEITUNG	11
1.1.	Diagnostische Kriterien und Phasen der Migräne	11
1.1.1.	Chronische Migräne (CM)	13
1.1.2.	Medikationsübergebrauchkopfschmerz	13
1.2.	Epidemiologie und Krankheitslast der Migräne	14
1.3.	Depression und Migräne	15
1.4.	Ätiologie und Pathophysiologie der Migräne	16
1.4.1.	CGRP – Calcitonin gene related peptide	17
1.5.	Pharmakologische Therapie der Migräne	19
1.5.1.	Orale Migräneprophylaxen	20
1.5.2.	OnabotulinumtoxinA in der Migränetherapie	21
1.5.3.	Zielgerichtete Therapiemethoden	22
1.5.3.1.	Entwicklung der CGRP(-Rezeptor) Antikörper	23
1.5.3.2.	Erenumab	24
1.5.3.2.1.	Überblick über die Zulassungsstudien	24
1.5.3.2.2.	Voraussetzungen für die Therapieverordnung	26
1.6.	Real World Data: Erenumab unter realen Einsatzbedingungen	27
1.7.	Ziele der Untersuchung	27
2.	METHODEN	29
2.1.	Studiendesign	29
2.2.	Patient*innenkollektiv	29
2.3.	Ein- und Ausschlusskriterien	29
2.3.1.	Einschlusskriterien	29
2.3.2.	Ausschlusskriterien	30
2.4.	Erhobene Variablen	30
2.4.1.	Soziodemographische Daten	30
2.4.2.	Vorerkrankungen	30
2.4.3.	Daten zur Kopfschmerzanamnese	31
2.4.4.	Vorprophylaxen	31
2.4.5.	Monitoring der Migräne mit Kopfschmerzkalendern	31
2.4.5.1.	MHD – Monthly headache days / MMD – Monthly migraine days	32
2.4.5.2.	MHI – Monthly headache intensity	32
2.4.5.3.	MH DU – Monthly headache duration	33
2.4.5.4.	MDSH – Monthly days with severe headache	34
2.4.5.5.	AMD – Acute medication days / TriD – Triptane use days	34
2.4.6.	Behandlung mit OnabotulinumtoxinA (BoNTA)	34
2.4.7.	Behandlung mit Erenumab	34
2.4.8.	MIDAS Fragebogen	35
2.5.	Primäre und sekundäre Endpunkte	35

2.5.1. Subgruppen	36
2.6. Statistische Auswertung	36
2.6.1. Deskriptive Analyse	37
2.6.2. Analytische Statistik	37
3. ERGEBNISSE	39
3.1. Patient*innenrekrutierung	39
3.2. Deskriptive Statistik	39
3.2.1. Demographie des Gesamtkollektivs	39
3.2.2. Kopfschmerzanamnese bei Erstvorstellung in den Kopfschmerzzentren	39
3.2.3. Vorerkrankungen	41
3.2.4. Medikamentöse Vorprophylaxen	42
3.2.5. Kopfschmerzkalender (KSK)	43
3.2.6. Erenumab Therapie	43
3.2.6.1. Erenumab Dosierung	44
3.2.6.2. Verträglichkeit der Erenumab Therapie	44
3.3. Analytische Statistik	45
3.3.1. Entwicklung der Kopfschmerzcharakteristika unter Erenumab Therapie im Gesamtkollektiv	45
3.3.1.1. Auswertung der MHD - Primärer Endpunkt	45
3.3.1.2. Auswertung der sekundären Endpunkte	48
3.3.1.3. Auswertung der MIDAS Fragebögen	48
3.3.1.3.1. Auswertung der Punktwerte	49
3.3.2. Ergebnisse der Subgruppe A: BoNTA-Non-Responder	50
3.3.2.1. Entwicklung der Kopfschmerzcharakteristika unter Erenumab Therapie in der Subgruppe A	50
3.3.2.1.1. Auswertung der MIDAS Fragebögen in Subgruppe A	53
3.3.3. Entwicklung der Kopfschmerzcharakteristika unter Erenumab Therapie der Patient*innen mit einer Depression als Vorerkrankung (Subgruppe B)	54
3.3.4. Entwicklung der Kopfschmerzcharakteristika unter Erenumab Therapie in der Gruppe der Patienten mit MOH (Subgruppe C)	58
4. DISKUSSION	60
4.1. Zusammenfassung der Hauptergebnisse	60
4.2. Ergebnisse im Kontext der Literatur	60
4.2.1. Vergleich mit den Zulassungsstudien	60
4.2.2. Vergleich mit Real World Data Studien	61
4.2.3. Auswertung der MIDAS Fragebögen	65
4.2.4. Subgruppenanalysen	65
4.2.4.1. Subgruppe A: BoNTA-non-Responder	65
4.2.4.2. Subgruppe B: Patient*innen mit Depression	67
4.2.4.3. Subgruppe C: Patient*innen mit MOH	69
4.2.5. Verträglichkeit und Sicherheitsprofil von Erenumab	69
4.3. Weitere Aspekte im Therapiemanagement mit Erenumab im klinischen Alltag	71
4.3.1. Prädiktoren für Response	71
4.3.2. Optimale Therapiedauer und Effekte nach Therapieende	73
4.3.3. Kosten-Nutzen-Verhältnis von Erenumab	74
4.4. Stärken und Schwächen der Arbeit	74
4.4.1. Stärken der Arbeit	74
4.4.2. Limitationen	75
4.5. Ausblick	76
4.6. Schlussfolgerung	78

5.	LITERATURVERZEICHNIS	79
6.	ANHANG	90
6.1.	MIDAS Fragebogen	90
6.2.	Beispiel eines Kopfschmerzkalenders	91
7.	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	92
8.	ANTEILSERKLÄRUNG PUBLIKATION	93
9.	LEBENS LAUF	94
10.	PUBLIKATIONS LISTE	95
11.	DANKSAGUNG	96
12.	STATISTISCHE BESCHEINIGUNG	97

III. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AMD	Monthly days with acute medication use – Monatliche Tage mit Akutmedikation
BoNTA	Onabotulinumtoxin A
CM	Chronische Migräne
CRRP	Calcitonin gene related peptide – Calcitonin-Gen assoziiertes Peptid
CSD	Cortical spreading depolarisation – Kortikale Streudepolarisierung
EM	Episodische Migräne
ICHD-3	International Classification of headache disorders 3 rd Edition – Internationale Klassifikation von Kopfschmerzerkrankungen 3.Edition
k.A.	Keine Angabe
KS	Kopfschmerzen
KSK	Kopfschmerzkalender
MDSH	Monthly days with severe headache – Monatliche schwere Kopfschmerztage
MIDAS	Migraine Disability Assessment – Bewertung der Beeinträchtigung aufgrund von Migräne
MHD	Monthly headache days – Monatliche Kopfschmerztage
MHDU	Monthly headache duration – Durchschnittliche monatliche Kopfschmerzdauer
MHI	Monthly headache intensity – Durchschnittliche monatliche Kopfschmerzintensität
MMD	Monthly migraine days – Monatliche Migränetage
MOH	Medication overuse headache – Medikamentenübergebrauchskopfschmerz
n	Fallzahl
n.z.	Nicht zutreffend
PmD	Patient*innen mit Depression
PmM	Patient*innen mit MOH
PoD	Patient*innen ohne Depression
PoM	Patient*innen ohne MOH
PREEMPT	Phase III Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy – Phase III Forschung zur Bewertung der prophylaktischen Migränetherapie
RCT	Randomized controlled trial – Randomisiert kontrollierte Studie
RWD	Real World Data – Daten, die unter realen Bedingungen erhoben wurden
SD	Standard deviation – Standardabweichung
TriD	Monthly days with triptan use – Monatliche Tage mit Triptangebrauch
YLD	Years of life lived with disability – Mit eingeschränkter Gesundheit gelebte Jahre

IV. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1 Zeitpunkte der Erhebung der MIDAS Fragebögen	35
Abbildung 2 Flussdiagramm zur Dokumentation der Patient*innenrekrutierung anhand der Ein- und Ausschlusskriterien (n: Fallzahl; CM: Chronische Migräne; EM: Episodische Migräne)	39
Abbildung 3 Boxplots der Ergebnisse der MHD im Gesamtkollektiv unter Erenumab Therapie zu den vier unterschiedlichen Erhebungszeitpunkten; MHD: Monatliche Kopfschmerztage	45
Abbildung 4 Anteil der Responder: Prozentuale Reduktion der MHD nach den ersten drei Gaben Erenumab im Vergleich zur Baseline, ab 30%iger Reduktion wird die Therapie als effektiv deklariert; MHD: Monatliche Kopfschmerztage	46
Abbildung 5 Flussdiagramm zur Dokumentation der Patient*innenrekrutierung der Subgruppe A (BoNTA-Non-Responder) anhand der Ein- und Ausschlusskriterien (Anmerkung: n: Fallzahl, BoNTA: OnabotulinumtoxinA)	50
Abbildung 6 Boxplot zur Entwicklung der monatlichen Kopfschmerztage (MHD) in der Subgruppe B (Patient*innen mit Depression) im Vergleich zu Patient*innen ohne Depression	54
Abbildung 7 Teil 1: Boxplots zur Entwicklung der weiteren Kopfschmerzcharakteristika zu den vier Erhebungszeitpunkten in der Subgruppe B (Patient*innen mit Depression) im Vergleich zu Patient*innen ohne Depression	56
Abbildung 8 Teil 2: Boxplots zur Entwicklung der weiteren Kopfschmerzcharakteristika zu den vier Erhebungszeitpunkten in der Subgruppe B (Patient*innen mit Depression) im Vergleich zu Patient*innen ohne Depression	57
Abbildung 9 Boxplot zur Entwicklung der monatlichen Kopfschmerztage (MHD) in der Subgruppe C (Patient*innen mit MOH) im Vergleich zu Patient*innen ohne MOH; MOH: Medikamenten-übergebrauchskopfschmerz.....	58

V. TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1 Diagnostische Kriterien einer Migräne mit und ohne Aura nach der ICHD-3 (2)	11
Tabelle 2 Übersicht über die Ergebnisse der multizentrischen randomisiert kontrollierten Zulassungsstudien	26
Tabelle 3 Skalierung der Kopfschmerzintensität in den verschiedenen Kopfschmerzkalendern (KSK)	33
Tabelle 4 Übersetzung der Kopfschmerzintensitätsskalen B - E in die Numerische Ratingskala A	33
Tabelle 5 Zusammenhang zwischen Reduktion der Parameter in Prozent und Graduierung der Effektivität einer Migräneprophylaxe	36
Tabelle 6 Interpretation der Effektstärke d nach Cohen (168)	37
Tabelle 7 Zusammenfassung der Ergebnisse der Kopfschmerzanamnese bei Erstvorstellung	40
Tabelle 8 Liste der Häufigkeiten der Vorerkrankungen im Gesamtkollektiv	41
Tabelle 9 Zusammenfassung der Ergebnisse der Charakteristika der oralen Vorprophylaxen	42
Tabelle 10 Häufigkeiten der unterschiedlichen Arten von Kopfschmerzkalendern (KSK)	43
Tabelle 11 Wahl der Dosierung von Erenumab bei den ersten drei Injektionen	44
Tabelle 12 Dokumentierte Nebenwirkungen unter Erenumab Therapie in absteigender Häufigkeit	44
Tabelle 13 Ergebnisse der Entwicklung der Kopfschmerzcharakteristika unter Erenumab Therapie im Gesamtkollektiv	47
Tabelle 14 Auswertung der MIDAS Fragebögen im Gesamtkollektiv – Vergleich der Punktwerte	49
Tabelle 15 Ergebnisse der Entwicklung der Kopfschmerzcharakteristika unter Erenumab Therapie in der Subgruppe A (BoNTA-Non-Responder)	51
Tabelle 16 Beurteilung der Effektivität von Erenumab durch Einteilung der Reduktion der MHD im Vergleich zur Baseline in der Subgruppe A (BoNTA-Non-Responder)	52
Tabelle 17 Auswertung der MIDAS Fragebögen in Subgruppe A (BoNTA-Non-Responder) – Vergleich der Punktwerte	53
Tabelle 18 Entwicklung der Kopfschmerzcharakteristika zu den vier Erhebungszeitpunkten in Subgruppe C (Patient*innen mit MOH - PmM) im Vergleich zu Patient*innen ohne MOH (PoM)	59
Tabelle 19 Zusammenfassung der Real World Data - Vergleichsstudien	63

VI. ABSTRACT

IN ENGLISCHER SPRACHE

Background. In the preventive treatment of migraine CGRP (receptor) antibodies are a specific new treatment option. In RCT (randomized controlled trial) studies the CGRP receptor antibody Erenumab showed superior efficacy in comparison to placebo with excellent tolerability and safety. In this real-world data study the treatment with Erenumab was analysed in two German headache centres in Berlin and Essen.

Methods. In this retrospective study chart data from patients who received at least one injection of Erenumab from November 2018 to April 2019 was reviewed. The analysis was focused on patients with chronic migraine (CM), who had multiple prior failed preventive treatments. Headache parameters like monthly headache days (MHD), migraine days, days with acute medication and triptane use, headache intensity and duration, as well as days with severe headache were collected the month prior to therapy start and during the first three months of therapy. In Essen the migraine disability assessment score (MIDAS) was reviewed additionally. Furthermore, we documented adverse events as a percentage. Three subanalyses were performed with patients who were onabotulinumtoxinA-non-responders and patients with preexisting conditions like depression or medication overuse headache.

Results. In total 166 patients (81.9% female (n = 136), mean age 53.0 ± 10.6) were included in our study. Prior to the study patients had an average of 3.5 unsuccessful treatment attempts with oral preventive treatment and 91.6% (n = 152) of the patients had treatment with onabotulinumtoxinA.

In our study Erenumab reduced the MHD significantly: From 17.7 MHD by 3.5 days after the first dose, from 18.7 MHD by 4.8 days after the second dose and from 18.6 MHD by 4.3 days after the third dose. After the third dose 48.2% (n = 27) of the patients obtained a ≥ 30% reduction of MHD compared to baseline.

Effective reductions were also achieved in all other parameters except headache duration. 34.9% (n = 58) of the patients experienced side effects. The most common was constipation (55.6%, n = 30), followed by common cold symptoms (11.1%, n = 6). Only 10 patients (6.0%) discontinued treatment due to side effects.

Conclusion. Our study shows that in everyday clinical practice Erenumab leads to significant improvements of headache days and has good tolerability in patients with CM and multiple unsuccessful prior therapies.

IN DEUTSCHER SPRACHE

Einleitung. CGRP(-Rezeptor) Antikörper stellen eine neue zielgerichtete Therapieoption in der Migräneprophylaxe dar. In den Zulassungsstudien zeigte der CGRP-Rezeptor Antikörper Erenumab bei guter Verträglichkeit und Sicherheit eine überlegene Wirksamkeit im Vergleich zum Placebo. In dieser Analyse wurde die Anwendung im klinischen Alltag in Kopfschmerzzentren in Berlin und Essen untersucht.

Methoden. Es wurde eine retrospektive Analyse der Verlaufsdokumentationen von Patient*innen mit chronischer Migräne (CM) mit mehreren erfolglosen Vortherapien, die im Zeitraum von November 2018 bis Ende April 2019 mindestens eine Dosis Erenumab erhielten, durchgeführt. Im Monat vor Therapiebeginn und in den Monaten nach den ersten drei Gaben wurden die monatlichen Kopfschmerztage (MHD), Migränetage, Tage mit Akutmedikation bzw. Triptangebrauch, Kopfschmerzintensität und -Dauer, sowie schwere Kopfschmerztage erhoben. In Essen wurde auch der Migraine Disability Assessment Score (MIDAS) dokumentiert. Des Weiteren wurden Nebenwirkungen prozentual erfasst. Subgruppenanalysen mit OnabotulinumtoxinA-non-Respondern, Patient*innen mit Depression oder Medikamentenübergebrauchskopfschmerz wurden durchgeführt.

Ergebnisse. Insgesamt wurden Daten von 166 Patient*innen (81,9% weiblich (n = 136), Durchschnittsalter 53,0 ± 10,6) in unsere Analyse eingeschlossen. Vor dem Beginn der Antikörpertherapie hatten die Patient*innen durchschnittlich 3,5 erfolglose Behandlungsversuche mit oralen Migräneprophylaxen. Zudem hatten 91,6% (n = 152) eine OnabotulinumtoxinA Therapie erhalten. Unsere Daten zeigen, dass die MHD durch die Therapie mit Erenumab signifikant gesenkt wurden: Nach der ersten Gabe von Erenumab von 17,7 MHD um 3,5 Tage, nach der zweiten Dosis von 18,7 MHD um 4,8 Tage und nach der dritten Dosis von 18,6 MHD um 4,3 Tage. Nach der dritten Gabe konnte bei 48,2% (n = 27) der Patient*innen eine Reduktion der MHD von ≥ 30% im Vergleich zur Baseline verzeichnet werden. Auch bei allen anderen Parametern, bis auf die Kopfschmerzdauer, konnte eine effektive Reduktion erreicht werden. Nebenwirkungen traten bei 34,9% (n = 58) der Patient*innen auf. Am häufigsten war dies eine Obstipation (55,6%, n = 30), gefolgt von Erkältungssymptomatik (11,1%, n = 6). Nur 10 Patient*innen (6,0%) brachen die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab.

Fazit. Unsere Studie konnte zeigen, dass Erenumab im klinischen Alltag bei Patient*innen mit CM und mehreren erfolglosen Vortherapien bei guter Verträglichkeit zu einer signifikanten Verbesserung der Kopfschmerztage führt.

können die nahende Kopfschmerzattacke anhand der Vorboten bereits mit hoher Wahrscheinlichkeit vorhersehen.(6, 8) Die Prävalenz der Prodromalphase variiert stark in der Literatur. Es werden Zahlen im Bereich von 9% - 88% genannt.(9)

Eine Aura Phase tritt bei ca. 30% der Patient*innen mit Migräne auf.(10) Diese Phase äußert sich mit transienten fokal neurologischen Symptomen, die sowohl eine große interindividuelle als auch eine intraindividuelle Variabilität zeigen.(1, 11, 12) Die diagnostischen ICHD-3 Kriterien für eine Migräne mit Aura sind in der Tabelle 1 dargestellt. Die Patient*innen berichten in den meisten Fällen von einer visuellen Aura, die sich beispielsweise durch verschwommenes Sehen, Photopsien, gezackte Linien oder Skotome äußert.(12) Die Aura kann sich auch sensorisch, mit beispielsweise Taubheitsgefühlen, oder mit einer Dysphasie manifestieren.(11) In seltenen Fällen kommt es auch zu motorischen Symptomen, wie Schwäche in einer Extremität, Schwindel oder zu einer Veränderung des Geruchssinns.(12, 13) Jedes individuelle Aura Symptom kann 5 – 60 Minuten andauern.(1) Jedoch konnten Viana et al. zeigen, dass die Aura Symptome bei einigen Patient*innen auch über eine Stunde andauern.(14)

Die Aura tritt typischerweise vor den Kopfschmerzen auf, jedoch manifestieren sich die Aura Symptome bei einem Anteil der Patient*innen auch simultan oder erst nach Auftreten der Kopfschmerzen.(13-15) Bigal et al. untersuchten in einer Studie die altersabhängigen klinischen Merkmale der Migräne und kamen zu dem Schluss, dass die Prävalenz der Aura mit dem Alter der Patient*innen ansteigt.(16)

Die Studienlage zur Postdromalphase ist im Vergleich zu den anderen Phasen weniger gut.(1) Die Postdromalphase kann bis zu 48 Stunden nach den Kopfschmerzen anhalten und ähnelt klinisch der Prodromalphase.(1, 17) Die Patient*innen berichten von Müdigkeit, Schwäche, Konzentrationsproblemen, Stimmungsschwankungen und gastrointestinalen Symptomen.(18) Die Dauer der Postdromalphase hängt nicht mit der Schwere der Migräne zusammen.(19) Giffin et al. konnten eine Prävalenz dieser Phase von 81% nachweisen.(19)

Triggerfaktoren für eine Migräneattacke können unter anderem Stress, Veränderungen im täglichen Leben, wie Fasten, Schlafmangel, hormonelle Schwankungen, aber auch klimatische Umschwünge und sensorische Stimuli, wie helles Sonnenlicht, Lärm, und starke Gerüche, sein.(20, 21) Jedoch wird diskutiert, in wie weit einige dieser Symptome, wie beispielsweise Schlafprobleme oder helles Licht,

die von Migränepatient*innen als Trigger gedeutet werden, bereits Symptome von Vorboten einer bereits angefangenen Migräneattacke sind.(4)

Insgesamt ist die Migräne ist eine komplexe, neurologische Erkrankung, die in unterschiedlichen Formen und Ausprägungen auftreten kann.(1) Anhand der Anzahl der monatlichen Kopfschmerztage unterscheidet man zwischen episodischer (EM) und chronischer Migräne (CM).(1) Eine EM ist durch weniger als 15 Kopfschmerztage pro Monat gekennzeichnet.(22) Diese Arbeit beschäftigt sich mit der chronischen Migräne.

1.1.1. Chronische Migräne (CM)

Von einer CM wird dann gesprochen, wenn über 3 Monate hinweg mindestens 15 Kopfschmerztage im Monat auftreten, wovon an mindestens 8 Tagen eine typische Migränesymptomatik (siehe Tabelle 1) besteht.(1)

In der Regel entwickelt sich eine CM aus einer EM.(23) Risikofaktoren für eine Chronifizierung sind vielfältig und können in modifizierbare, nicht modifizierbare und mutmaßliche Risikofaktoren eingeteilt werden.(24, 25) Wichtige Beispiele für modifizierbare Risikofaktoren sind ein Medikamentenübergebrauch, eine ineffektive Akuttherapie der Migräne, Übergewicht, oder eine Depression (siehe 1.3. Depression und Migräne).(26-29) Übergewicht ist nicht nur ein Risikofaktor für die Transformation einer Migräne, sondern korreliert auch mit der Attackenfrequenz und Kopfschmerzintensität.(26)

Zu den Risikofaktoren, die von den Patient*innen nicht oder nur schwer modifizierbar sind, zählen beispielsweise weibliches Geschlecht, niedriger sozioökonomischer Status oder auch der Zustand nach Kopf- oder Nackenverletzungen.(30, 31)

Manack et al. haben in einer Longitudinalstudie nachweisen können, dass der Chronifizierungsprozess einer Migräne zwar reversibel ist, jedoch gingen in dem Beobachtungszeitraum von 2 Jahren nur 26% der Patient*innen mit CM in eine Remission.(32)

1.1.2. Medikationsübergebrauchkopfschmerz

Bei gehäufter Einnahme von kopfschmerzwirksamen Medikamenten kann es zu einem Medikationsübergebrauchkopfschmerz (MOH - medication overuse headache) kommen: Ein Medikamentenübergebrauch (MO) liegt dann vor, wenn Patient*innen über drei Monate übermäßig Kopfschmerzmedikamente einnehmen, was bei Triptanen als Gebrauch an über 10 Tagen im Monat und bei Einnahme von Nicht-Opioid-Analgetika an über 15 Tagen im Monat definiert wird.(1) Entwickelt sich infolge dessen an ≥ 15 Tagen im Monat eine neue Art von Kopfschmerz oder eine

Verschlimmerung der vorher bestehenden Kopfschmerzerkrankung, wird von einem MOH gesprochen.(1)

Vor allem bei Patient*innen, die von chronischen Kopfschmerzen geplagt sind, ist das Risiko erhöht, dass es durch übermäßige Medikationseinnahme zu einem sekundären MOH kommt.(33) In der Gesamtpopulation wird von einer MOH Prävalenz von 1 - 2% gesprochen.(34) In epidemiologischen Studien konnte gezeigt werden, dass 31,1% bis 69,2% der Patient*innen mit CM auch einen assoziierten Medikamentenübergebrauch (MO) haben.(35)

Die Frage, ob MOH eine Ursache oder eine Folgeerscheinung von einer erhöhten Kopfschmerzfrequenz, ist umstritten.(25) Es kann sich als schwierig darstellen, zwischen CM und MOH zu unterscheiden - treten beide gemeinsam auf, sollten die Patient*innen beide Diagnosen bekommen.(1) Therapeutisch gibt es verschiedene Ebenen auf denen ein MOH behandelt werden kann. Eine wichtige Therapiesäule stellt die Etablierung einer wirksamen Migräneprophylaxe dar: Diese kann zu einer Dechronifizierung der Migräne und zu einer Remission des MOH führen.(36) Ein kontrollierter Medikamentenentzug ist bei 50% der Patient*innen wirksam und führt zu einer EM, bei den restlichen 50% führt dieses Therapieregime nicht zum Erfolg.(1) Die Therapie mittels eines Medikamentenentzugs ist jedoch Gegenstand laufender Debatten.(36) Ergebnisse von Studien zu den neuen CGRP(-Rezeptor) Antikörpern deuten darauf hin, dass bei Initiierung dieser neuen Prophylaxe auf einen Medikamentenentzug bei MOH verzichtet werden kann.(36)

1.2. Epidemiologie und Krankheitslast der Migräne

Bei der Migräne handelt es sich um keine moderne Erkrankung: Schon 3000 v.Chr. wurde die Migräne erstmalig als eine periodische Erkrankung beschrieben.(37-39) Migräne ist nach den episodischen Spannungskopfschmerzen die zweithäufigste primäre Kopfschmerzerkrankung.(33) In einem systematischen Review, das epidemiologische Studien zur Migräne untersuchte, wird eine weltweite Prävalenz von 11,6% genannt.(40) Der Höchststand liegt zwischen 35 und 39 Jahren.(41) In 75% der Fälle manifestiert sich die Migräne vor dem 35. Lebensjahr.(42) Frauen sind deutlich häufiger von Migräne betroffen als Männer; in der Literatur wird von einem Verhältnis von 2:1 oder 3:1 berichtet.(43, 44)

Die Prävalenz der CM ist deutlich geringer, es werden Werte zwischen 0 - 5,1% angegeben, wobei die meisten Studien zu einer Prävalenz zwischen 1,4 - 2,2%

kommen.(35) Bei jährlich 2,5% der Patient*innen mit EM entwickelt sich diese zu einer CM.(45)

In einer systematischen Analyse für die GBD - Studie (Global Burden of Disease Study) von 2016 werden unter anderem die YLD (years of life lived with disability - mit eingeschränkter Gesundheit gelebte Jahre), die durch verschiedene Krankheiten verursacht werden, ermittelt. Migräne hat im Jahr 2016 weltweit 45,1 Millionen YLD verursacht und ist, nach unterem Rückenschmerz, die zweithäufigste Ursache für YLD (of non fatal diseases) und bei Menschen unter 50 Jahren sogar die häufigste.(41, 46, 47)

Im Vergleich zu Patient*innen mit EM haben Patient*innen mit CM eine signifikant größere Behinderung, eine höhere Nutzung der Gesundheitsressourcen und eine niedrigere gesundheitsbezogene Lebensqualität.(48) Die Lebensqualität wird nicht nur durch die Kopfschmerzerkrankung selbst, sondern auch durch die psychologischen Komorbiditäten, die eine hohe Prävalenz bei Kopfschmerzerkrankungen vorweisen, vermindert.(49)

Die Patient*innen mit CM leiden unter einer starken Beeinträchtigung der beruflichen, schulischen, familiären und sozialen Aspekte des Lebens.(50)

Kopfschmerzerkrankungen sind wichtige Treiber für finanzielle Verluste im Gesundheitsbereich in der EU.(51) EU-weit werden die durch Migräne verursachten jährlichen Kosten im Alter von 18 - 65 Jahren auf 111 Milliarden Euro geschätzt, dabei werden sowohl direkte Kosten, wie beispielsweise durch Medikamente und ambulante und stationäre Gesundheitsversorgung, als auch indirekte Kosten, die durch Arbeitszeitausfall und verringerte Produktivität am Arbeitsplatz entstehen, einbezogen.(51) Patient*innen mit CM sind signifikant seltener Vollzeitangestellte, als die Migränepatient*innen mit weniger Kopfschmerztagen.(52)

Wirtschaftlich gesehen kommt es durch die hohe Prävalenz der Volkskrankheit Migräne in den Lebensjahren größter Produktivität zu einem erheblichen Arbeitszeitausfall und einer hohen sozioökonomischen Krankheitslast.(53)

1.3. Depression und Migräne

Bei Migränepatient*innen gibt es häufig ein komorbides Auftreten von psychiatrischen Erkrankungen, vor allem sind hier Depressionen zu nennen.(54) Es konnte gezeigt werden, dass Patient*innen, die unter eine Migräne leiden, eine 2 - 4 mal höhere Wahrscheinlichkeit haben eine schwere Depression zu entwickeln.(55, 56) In einer Bevölkerungsstudie von Jette et al. wurden Patient*innen mit beiden Erkrankungen mit

Patient*innen mit nur einer der beiden Erkrankungen oder keiner Erkrankung verglichen: Die Autor*innen kamen zu dem Schluss, dass an beiden Erkrankungen zu leiden zu einer verminderten Lebensqualität und Aktivität, sowie zu einer größeren Behinderung und zu vermehrter Nutzung von Gesundheitsressourcen führt.(55) Menschen mit CM sind häufiger zusätzlich von einer Depression betroffen, als EM Patient*innen.(48) Es besteht eine komplexe bidirektionale Beziehung zwischen Migräne und Depression – jede Erkrankung für sich vergrößert das Risiko für die Erstmanifestation der jeweils anderen.(57) Im Rahmen der AMPP Studie (American Migraine Prevalence and Prevention) konnte gezeigt werden, dass eine Depression das Risiko für eine Transformation einer EM zu einer CM erhöht, zudem steigt das Risiko mit dem Schweregrad der Depression.(29)

Eine Optimierung der (nicht-) pharmakologischen Behandlung einer psychiatrischen Begleiterkrankungen kann helfen, die Belastung von beiden Erkrankungen zu verringern.(58)

1.4. Ätiologie und Pathophysiologie der Migräne

Es wird angenommen, dass genetische Komponenten und Umweltfaktoren die Entstehung einer Migräne beeinflussen.(59, 60) Die meisten Migräneformen sind polygenetische Erkrankungen.(61) Eine positive Familienanamnese bei der Migräne ist sehr häufig.(62) Patient*innen mit einer familiären Vorbelastung haben ein früheres Erstmanifestationsalter, mehr Medikationstage und schwerere Symptome als Patient*innen ohne eine solche.(63, 64)

Bei der Frage zur Klärung der Ätiologie der Migräne standen sich lange die vaskuläre und die neurogene Theorie gegenüber.(4)

Die vaskuläre Theorie beruht auf der Hypothese, dass Vasokonstriktion und eine darauffolgende Vasodilatation zerebraler Arterien zu Reizungen perivaskulärer sensorischer Nerven führen, was die Migränesymptome auslöst.(38, 65)

Währenddessen geht die neurogene Theorie davon aus, dass der Ursprung der Symptome in einer Überaktivität der Nervenzellen, gegebenenfalls in Verbindung mit lokalen entzündlichen Prozessen liegt.(66)

Als möglicher Grund für die langanhaltende Debatte über unterschiedliche Theorien kann die enge Verflechtung beider Hypothesen genannt werden, denn neuronale Aktivität kann zu Vasodilatation führen, und viele Stoffe, die von Gefäßen freigesetzt werden, führen zu neuronaler Aktivität.(66) Heute wird die neuronale Theorie für die plausiblere gehalten, und die Vasodilatation als Epiphänomen angesehen, jedoch wird

nicht ausgeschlossen, dass die Gefäße generell eine Rolle in der Pathophysiologie der Migräne spielen.(67-69)

Im Folgenden wird die Pathophysiologie der Migräne anhand der einzelnen Kopfschmerzphasen erläutert: In der Vorbotenphase deuten die typischen Symptome auf eine Involvierung des Hypothalamus, der Hirnstammkerne und kortikaler Hirnregionen hin.(9) Ergebnisse funktioneller Bildgebung in der Prodromalphase von getriggerten Migräneattacken zeigen, dass neben dem Hypothalamus, der eine große Rolle in dieser Phase zu spielen scheint, auch die dorsale Pons und andere kortikale Areale vermehrt aktiviert werden.(70) Eine andere Studie führt zu der Vermutung, dass es vor dem Kopfschmerzbeginn eine veränderte Hypothalamus - Hirnstamm Konnektivität gibt.(71) Dem Hypothalamus wird außerdem zugeschrieben der Ort der Schmerzamplifikation während der Migräneattacke zu sein.(72)

Bei der Aura Phase handelt es sich um ein komplexes Ereignis, das sich durch eine Veränderung der neuronalen Aktivität und vaskulärer Funktion auszeichnet.(73)

Es wird angenommen, dass das 1944 von Aristides Leão erstmalig beschriebene Modell der „cortical spreading depolarisation“(CSD), das neurophysiologische Korrelat zur Aura bei Migräne darstellt.(4, 74) Es handelt sich um eine sich langsam ausbreitende Depolarisationswelle, auf die eine starke Suppression der Hirnaktivität folgt.(73) Durch die Depolarisation kommt es zu einer Verschiebung der Ionen Homöostase, einer neuronalen Dysfunktion und einer regionalen Hyperämie, auf die eine Oligämie folgt.(75, 76)

Die Migränekopfschmerzen lassen sich folgendermaßen erklären: Während sich das Gehirn in einem Zustand der veränderten Erregbarkeit befindet, kommt es zu einer Aktivierung des trigeminovaskulären Systems.(4, 77) Während das Gehirn selbst weitestgehend unempfindlich ist, innervieren die Neuronen des trigeminalen Ganglions die Meningen und große zerebrale Gefäße.(4) Bei einer Aktivierung dieser Strukturen kommt es zu einer Freisetzung von vasoaktiven Neurotransmittern, wie beispielsweise Calcitonin gene-related peptide (CGRP), die eine Signalkaskade entlang des trigeminovaskulären Pfades verursachen.(72)

1.4.1. CGRP – Calcitonin gene related peptide

Bei Calcitonin gene related peptide (CGRP) handelt es sich um ein 37 Aminosäuren langes Neuropeptid, das in zwei Isoformen (α und β) vorkommt.(78) Es wurde vor fast 40 Jahren durch alternatives Splicing der RNA-Transkripte des Calcitonin-Gens entdeckt.(79) In Nagetierstudien konnte Anfang der 1980er Jahre CGRP in nervalem

Gewebe, wie beispielsweise den Trigeminalganglien, aber auch in der glatten Muskulatur von Gefäßen, nachgewiesen werden.(80) Es wurde mit der Übertragung von Nozizeption und kardiovaskulärer Regulation in Verbindung gebracht.(80) Uddman et al. zeigten, dass es bei einer Denervierung des Trigeminusganglions zu einem Verlust von CGRP an den Nervenendigungen kommt, wodurch der Ursprung der Innervation direkt nachgewiesen wurde.(81)

Die α -Isoform wird in somatosensorischen peripheren Nerven, vor allem in C-Fasern und kleinen myelinisierten A δ -Nervenfasern, und im ZNS, beispielsweise in Hypothalamus, Thalamus und Hippokampus, exprimiert, während die β -Isoform vorwiegend in motorischen Neuronen und im enterischen Nervensystem vorkommt.(82, 83) CGRP gilt als einer der stärksten Vasodilatoren.(84)

Während einer Migräneattacke sind die CGRP Spiegel, gemessen in der Vena jugularis externa, bei Patient*innen mit und ohne Aura im Vergleich zu einer Kontrollgruppe signifikant erhöht.(85) In neueren Untersuchungen ließen sich bei Migränepatient*innen erhöhte CGRP Spiegel auch in anderen Körperflüssigkeiten, wie dem Liquor cerebrospinalis, Speichel oder Tränenflüssigkeit, nachweisen.(86-88) Bei Patient*innen mit CM sind die interiktalen CGRP Spiegel im Serum höher als bei denen mit EM, weswegen eine mögliche Rolle als Biomarker für CM diskutiert wird.(89) Bei Patient*innen, die positiv auf Triptane ansprechen, kann eine Normalisierung des CGRP Spiegels durch subkutane Sumatriptangabe erreicht werden.(90) Darüber hinaus wiesen Lassen et al. in ihrer Studie nach, dass intravenöse Gabe von CGRP bei Migränepatient*innen Kopfschmerzen und Migräne auslöst.(91)

Aus all diesen Erkenntnissen lässt sich schließen, dass CGRP bei der Entstehung und der Pathophysiologie der Migräne eine wichtige Rolle spielt.(92)

Die CGRP-Rezeptoren lassen sich im Gehirn an den Orten finden, die pathophysiologisch relevant für die Migräne sind, wie unter anderem im Kortex, Thalamus, Hirnstamm, in der Dura mater und in trigeminalen Ganglien.(93)

1998 konnten McLatchie et al. nachweisen, dass der CGRP-Rezeptor aus einer komplexen Struktur mehrerer Proteine besteht.(94) Das zentrale Element ist ein aus sieben Transmembranproteinen bestehender G-Protein gekoppelter Rezeptor namens CALCRL (calcitonin receptor-like receptor).(94) Dieser Rezeptor kann nur agieren, wenn er mit dem RAMP1 (receptor-activity-modifying protein 1), ein aus einer einzigen Transmembrandomäne bestehendes Protein, ein Heterodimer formt, welches eine hohe Affinität für CGRP hat.(94) Eine Bindung dieses Komplexes an das

intrazelluläre Rezeptorkomponentenprotein (RCP) ermöglicht die Signaltransduktion.(95)

Bei einer Migräneattacke wird CGRP nach trigeminaler Aktivierung aus seinen Speicherbläschen an präsynaptischen Nervenendigungen peripherer Trigeminasfasern über eine calciumabhängige Exozytose freigesetzt.(96) Nach der Ligandenbindung am CGRP-Rezeptor kommt es zu einer Aktivierung mehrerer Signalwege.(97) Eine dieser Signalkaskaden führt beispielsweise über eine Aktivierung einer Adenylatzyklase zu einer Erhöhung des intrazellulären cAMP, wodurch die Proteinkinase A aktiviert wird, was zur Phosphorylierung mehrerer nachgeschalteter Ziele führt.(96) Diese Signalkaskade führt in der glatten Muskulatur der Hirngefäße zu einer Vasorelaxation und -Dilatation.(98) Durch Mitwirken von weiteren Neuropeptiden kommt es zu einer Degranulation von duralen Mastzellen und einer neurogenen Entzündungsreaktion.(97, 99-101) Das Neuropeptid CGRP fungiert jedoch nicht nur als Neuromodulator, sondern auch als direkter Neurotransmitter, wie bei der Weiterleitung nozizeptiver Informationen auf sekundären Neuronen über den Hirnstamm zu höheren kortikalen Schmerzregionen.(102, 103)

Durch vermehrte Schmerzzustände kommt es zu einer verstärkten Aktivierung der afferenten Neuronen des Trigeminalganglions und somit zu einer Sensibilisierung auf durale Reize - was bedeutet, dass deren Schwellenwert sinkt und sich die Antwortreaktion vergrößert.(104, 105)

1.5. Pharmakologische Therapie der Migräne

Die pharmakologische Therapie der Migräne lässt sich in zwei Säulen einteilen: Zum einen gibt es die Akuttherapie, deren Ziel ist die akute Attacke zu durchbrechen und zum anderen die prophylaktische Therapie, um Attacken vorzubeugen.(106) Als Akuttherapie wird laut Leitlinie bei leichten oder mittleren Migräneattacken eine Kupierung mittels ASS oder nicht-steroidalen antirheumatischen Medikamenten, wie Ibuprofen, empfohlen. Bei schwereren Schmerzen sollten unter Berücksichtigung der Kontraindikationen Triptane, Agonisten an Serotonin 5HT_{1B/D} Rezeptoren, eingesetzt werden.(107)

Bei Patient*innen, die im Monat drei oder mehr Migräneattacken haben, kann eine medikamentöse Migräneprophylaxe nötig werden.(107) Zudem ist dies beispielsweise möglich, wenn sich die Schmerzen nicht mit den üblichen Medikamenten durchbrechen lassen oder ein besonders großer Leidensdruck mit Einschränkung der Lebensqualität vorliegt.(107)

1.5.1. Orale Migräneprophylaxen

Medikamente, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung in der Leitlinie die erste Wahl in der Migräneprophylaxe bildeten, waren Betablocker, wie Metoprolol oder Propranolol, Amitriptylin, Flunarizin, Topiramate und Valproinsäure.(107) Keiner der genannten Wirkstoffe wurde eigens als Migräneprophylaxe entwickelt - jedes Medikament hat andere ursprüngliche Indikationsspektren: Betablocker werden beispielsweise in der Behandlung der Hypertonie, Amitriptylin bei Depression und Topiramate bzw. Valproinsäure bei der Behandlung einer Epilepsie eingesetzt.(108) Die genauen Wirkmechanismen dieser Substanzen bei der Migräne sind jedoch weitgehend unbekannt. Im Tierexperiment konnte gezeigt werden, dass Propranolol, Topiramate, Amitriptylin und Valproinsäure bei täglicher Einnahme dosierungsabhängig die CSD um 40-80% unterdrücken.(109)

In placebokontrollierten Studien wurde die Wirksamkeit dieser Medikamente bei der Prophylaxe der Migräne belegt, jedoch beziehen sich diese meist auf EM.(110) Bei der CM wird bezüglich der oralen Prophylaxen nur Topiramate ein klinischer Nutzen zugeschrieben - die Wirksamkeit anderer Substanzen ist laut Leitlinie nicht ausreichend belegt.(107) Zudem sind die oralen Standardprophylaxen häufig mit schlechter Verträglichkeit assoziiert, was eine ausreichende Eindosierung erschwert.(111) Laut eines Berichts des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung, ist Metoprolol die am häufigsten verordnete Migräneprophylaxe in Deutschland.(108) Häufige Nebenwirkungen der Therapie mit Betablockern sind Müdigkeit und eine arterielle Hypotonie.(107) Bei den Patient*innen, die Amitriptylin erhalten, ist, verglichen zu anderen Migräneprophylaxen, am häufigsten eine Komorbidität als weitere Behandlungsindikation vorhanden: Wie oben bereits beschrieben, leiden viele Migränepatient*innen an einer depressiven Begleiterkrankung und zudem ist Amitriptylin auch bei somatoformen Störungen und neuropathischen Schmerzen indiziert, weswegen Amitriptylin bei diesen Komorbiditäten als bevorzugte Prophylaxe verordnet wird.(107, 108) Die Nebenwirkungen, von denen die Patient*innen am häufigsten berichten, sind unter anderem Gewichtszunahme und Schwindel.(107)

Die Therapie mit Flunarizin ist ebenfalls mit den Nebenwirkungen einer Gewichtszunahme assoziiert, während Topiramate eher zu Nebenwirkungen im Zusammenhang mit dem Zentralnervensystem führt, wie beispielsweise kognitive Beeinträchtigung oder Fatigue.(112)

Bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung für diese Arbeit wurde Valproinsäure als Off-Label Anwendung als eines der Medikamente erster Wahl zur Migräneprophylaxe empfohlen.(107) Aufgrund von teratogenen Eigenschaften, muss bei diesem Medikament bei Frauen im gebärfähigen Alter eine wirksame Kontrazeption gewährleistet sein.(113) Jedoch wurde die Off-Label Anwendung 2020 durch einen Beschluss über eine Änderung der Arzneimittelrichtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses ausgesetzt.(114)

Eine Studie zur Adhärenz der Einnahme einer oralen Migräneprophylaxe aus der Medikamentengruppe der Betablocker, der Antidepressiva oder der Antiepileptika zeigte, dass über zwei Drittel der Patient*innen diese nach sechs Monaten nicht mehr einnehmen.(115) In einem systematischen Review konnte nachgewiesen werden, dass der Grund für eine mangelnde Adhärenz bei Topiramat und Amitriptylin vor allem Nebenwirkungen sind.(116) Hepp et al. kommen zu dem Schluss, dass neue Therapieoptionen mit besserer Verträglichkeit und größeren Dosierungsabständen die Adhärenz steigern würden.(116)

1.5.2. OnabotulinumtoxinA in der Migränetherapie

Bei dem Botulinumtoxin handelt es sich um ein Nervengift, was von dem anaeroben Bakterium *Clostridium botulinum* als Toxin freigesetzt wird.(117) Botulinumtoxin hemmt die Ausschüttung von dem Neurotransmitter Acetylcholin durch Spaltung verschiedener Peptidbindungen, die für die Fusion der synaptischen Vesikelmembran relevant sind, und blockiert somit die neuromuskuläre Übertragung irreversibel.(118, 119) Zusätzlich dazu hemmt Botulinumtoxin die Freisetzung von inflammatorischen Neuropeptiden und -transmittern, wie beispielsweise CGRP.(120)

Im medizinischen Bereich findet Botulinumtoxin bei vielen Erkrankungen, wie beim Blepharospasmus, Dystonien oder Spasmen der Extremitäten Anwendung.(121) Die Idee der Anwendung von Botulinumtoxin bei Kopfschmerzen beruhte zunächst auf der Annahme, dass starke Muskelverspannungen die Ursache von Kopfschmerzen seien, und diese durch Botulinumtoxin reduziert würden.(122) Ein besonderes Augenmerk wurde auf die Migränetherapie gerichtet, als bei der Durchführung von klinischen Studien zur Behandlung von Gesichtsfalten ein Zusammenhang zwischen der perikranialen Injektion von OnabotulinumtoxinA (BoNTA) und der Linderung von konkomitierender Migräne entdeckt wurde, welcher daraufhin in einer prospektiven, multizentrischen Studie untersucht wurde.(123) Es folgten in den Jahren 2006 bis 2008 groß angelegte randomisierte Studien (PREEMPT1 und PREEMPT 2 - Phase III

REsearch Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy) mit über 1300 eingeschlossenen Patient*innen in Nordamerika und Europa, die die Sicherheit und Effizienz von BoNTA als Migräneprophylaxe bei Patient*innen mit CM untersuchten.(124) Bei beiden Studien erfolgten die BoNTA Injektionen nach einem standardisierten Schema (sog. PREEMPT-Schema). Bei diesem Schema werden im Abstand von drei Monaten 155 bis 195 Einheiten BoNTA intramuskulär in jeweils 0,1ml Injektionen auf sieben festgelegte Kopf- bzw. Nackenmuskelbereiche verteilt.(125-127)

Diese Studien kamen zu dem Ergebnis, dass BoNTA die Häufigkeit von Kopfschmerztagen statistisch signifikant senkt.(127) Es wurde eine Reduktion von durchschnittlich 8,4 Tagen im Monat bei BoNTA Therapie im Vergleich zu 6,6 Tagen bei Placeboinjektionen zu allen gemessenen Zeitpunkten nachgewiesen.(127) Die Autor*innen kamen zu dem Ergebnis, dass BoNTA bei Patient*innen mit CM, und auch bei denen, die einen MOH haben, eine effektive prophylaktische Therapie darstellt.(127) Auf der Basis dieser Studienergebnisse wurde BoNTA 2011 in Deutschland für die prophylaktische Therapie der CM zugelassen.(128)

In einer Konsenserklärung der European Headache Federation wird auf Basis einer Expertenmeinung empfohlen BoNTA nach PREEMPT- Schema dann einzusetzen, wenn die Therapie mit mindestens zwei bis drei anderen oralen Prophylaktika erfolglos blieb, oder eine Kontraindikation aufgrund von einer komorbiden Erkrankungen besteht.(129) Wenn nach dem dritten Behandlungszyklus keine relevante Besserung eintritt, wird zu einer Beendigung der Therapie geraten.(107)

1.5.3. Zielgerichtete Therapiemethoden

Nachdem CGRP und sein Rezeptor als potentiell Ziel in der spezifischen Migränetherapie erkannt wurden, wurde intensive Forschung im Bereich der Charakterisierung des Rezeptors und in der Entwicklung von Antagonisten begonnen.(93)

Die bisher entwickelten Medikamente lassen sich in zwei Hauptgruppen einteilen: „Small molecules“, auch Gepante genannt, und monoklonale Antikörper.(130)

Das Pharmaunternehmen Boehringer Ingelheim stellte im Jahr 2000 den ersten selektiven „small molecule“ CGRP-Rezeptorantagonisten, Olcagepant, zur akuten Migränetherapie vor.(131) In einer klinischen Studie von Olesen et al. konnte die Effektivität dieses neuen Medikaments bewiesen werden.(132)

Der Therapieerfolg mit den Gepanten bewies, dass das Einwirken auf den CGRP Signalweg ein neuer und wirksamer Ansatz zur Behandlung von Migräne ist.(133)

Jedoch wurde aufgrund einer Lebertoxizität der frühen Gepante, die Idee von monoklonalen Antikörpern, die entweder gegen CGRP selbst, oder gegen den Rezeptor gerichtet sind, vorangetrieben, da diese im retikuloendothelialen System in ihre einzelnen Aminosäuren zerlegt werden, sodass keine toxischen Metabolite entstehen.(93)

1.5.3.1. Entwicklung der CGRP(-Rezeptor) Antikörper

Die ersten Antikörper gegen CGRP wurden schon kurz nach der Entdeckung von dem Peptid zur Lokalisationsbestimmung von CGRP und Spiegelmessung in Geweben und Plasma entwickelt, ihre Geschichte als Therapeutikum ist jedoch wesentlich kürzer.(97, 134)

Bislang sind vier monoklonale Antikörper in Europa zugelassen: Erenumab, Fremanezumab, Galcanezumab, und Eptinezumab. Die letztgenannte Substanz kann als einzige intravenös appliziert werden und wurde erst Anfang 2022 von der Europäischen Arzneimittel Agentur zugelassen.(135, 136) Während Erenumab gegen den CGRP-Rezeptor gerichtet ist, binden alle anderen Antikörper an CGRP.(93) Die monoklonalen Antikörper werden zur Migräneprophylaxe eingesetzt, und müssen aufgrund von ihrer Größe, der niedrigen Permeabilität durch Zellmembranen und Instabilität im gastrointestinalen Trakt subkutan oder intravenös verabreicht werden.(130, 133, 137) Im Gegensatz zu den Gepanten haben sie eine höhere Bindungsspezifität und eine längere Halbwertszeit (>24 Tage), was den großen Vorteil von nur monatlicher oder auch quartalsweiser Applikation bietet.(130, 138) Bei den Antikörpern handelt es sich, wie bei den meisten Antikörpern, die als Arzneimittel Verwendung finden, um IgG Antikörper.(130)

Der Wirkort von CGRP(-Rezeptor) Antikörpern bleibt bislang noch umstritten.(105) Denn, da die Aufnahme von Antikörpern aufgrund von ihrer molekularen Größe über die Bluthirnschranke begrenzt ist, wird von einem peripheren Wirkort ausgegangen.(139, 140) Der Trigeminierv fungiert als Schnittstelle zwischen dem peripheren und zentralen Nervensystem und somit können peripher wirkende Medikamente dennoch eine nachgelagerte zentrale Wirkung haben.(105)

1.5.3.2. Erenumab

Bei Erenumab handelt es sich um den ersten rekombinanten humanen monoklonalen IgG2 Antikörper, der mit hoher Affinität an die extrazellulären Domänen des CGRP Rezeptors, den CLR/RAMP1 Komplex, bindet, und somit kompetitiv eine Interaktion mit dem CGRP Peptid verhindert.(141)

1.5.3.2.1. Überblick über die Zulassungsstudien

In dem Paper von de Hoon et al. wurden die Ergebnisse der ersten beiden Phase 1 Studien, die die Sicherheit, Pharmakokinetik und -dynamik von einzelnen und mehreren Gaben Erenumab bei Gesunden und Migränepatient*innen untersuchten, zusammengefasst.(142) Die Autor*innen kamen zu dem Schluss, dass Erenumab sicher und gut verträglich ist, und es sich ab einer 70mg Dosis wie ein typischer humaner monoklonaler IgG2 Antikörper mit linearer Pharmakokinetik und langer Eliminationshalbwertszeit verhält.(142)

Zwischen August 2013 und Juni 2014 wurde zunächst eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Phase 2 Studie mit Patient*innen mit EM durchgeführt, die zum signifikanten Ergebnis einer durchschnittlichen Reduktion der monatlichen Migränetage (MMD - Monthly migraine days) nach 12 Wochen von 3,4 Tagen bei Gabe von 70mg Erenumab im Vergleich zu 2,3 Tagen bei Placebogabe kam.(143) Die niedrigeren getesteten Dosierungen (7mg und 21mg) führten zu keinem signifikanten Effekt im Vergleich zu Placebo und wurden daher nicht weiter verfolgt.(143) Bis Ende 2015 wurde eine weitere Phase 2 Studie zur CM mit einer Dosis von 70 mg und 140 mg durchgeführt: Auch hier war der primäre Endpunkt die durchschnittliche Veränderung der MMD, und auch in dieser Studie konnte Erenumab signifikant die MMD im Vergleich zu Placebo reduzieren.(144) Die häufigsten Nebenwirkungen unter Erenumab Therapie waren Injektionsschmerz, Infekte der oberen Atemwege und Übelkeit.(144)

Es folgten die Phase 3 Studien: Die STRIVE Studie untersuchte in einer Kohorte von 955 Patient*innen mit EM die monatliche subkutane Injektion von 70mg, 140mg Erenumab oder eines Placebos über sechs Monate im Hinblick auf die Reduktion der MMD, die 50%-Responderrate (mindestens 50%ige Reduktion der Migränetage), monatlichen Medikationstage (AMD- Monthly days with acute medication use) und die Lebensqualität.(145) Beide Dosierungen führten zu einer signifikanten Reduktion der Migränefrequenz, der Medikationstage und zu einer Steigerung der Lebensqualität.(145) Eine $\geq 50\%$ Reduktion der MMD konnte bei 43,3% bzw. 50% der

Patient*innen (70mg bzw. 140mg) über die Monate 4-6 der Studienphase erreicht werden. Im Vergleich dazu traf dies auf 26,6% in der Placebogruppe zu.(145)

In der ARISE Studie wurden 577 Patient*innen mit EM eingeschlossen, die über drei Monate entweder 70mg Erenumab oder ein Placebo erhielten.(146) Die gewählten Endpunkte ähnelten denen der STRIVE Studie, und es konnten auch hier eine signifikante Reduktion der MMD und der AMD gezeigt werden.(146) Hier erreichten bei Therapie mit Erenumab 39,7% der Patient*innen eine Reduktion um $\geq 50\%$ des MMD Baselinewertes in den Wochen 9-12 – bei Placebogabe waren es 29,5%.(146) Zudem konnte in dieser Studie mithilfe der Auswertung von Fragebögen, wie dem HIT-6-Test (Headache Impact Test-6) oder auch der MSQ Fragebogen (Migraine Specific Quality of Life Questionnaire), nachgewiesen werden, dass die Behandlung mit Erenumab zu einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität führt.(146)

In der Phase 3b Studie (LIBERTY) wurden 246 Patient*innen mit EM, die bereits 2 - 4 erfolglose Vortherapieversuche mit oralen Prophylaxen hatten, über drei Monate mit 140mg Erenumab gegenüber Placebo behandelt.(147) Der primäre Endpunkt war die 50%-Responderrate. Auch in dieser Studie kam es zu einer signifikanten Verbesserung der Kopfschmerz Tage – die 50%-Responderrate unter Erenumab lag bei 30,3% im Vergleich zur Placebo-Gruppe, in der 13,7% eine $\geq 50\%$ ige Reduktion der Migränetage erreichten.(147) Auch in dieser Studie wurden zusätzlich patientenorientierte Endpunkte untersucht: Bei der Auswertung zeigte sich in der Gruppe mit Erenumab eine größere Verbesserung im HIT-6-Test und in dem WPAI Fragebogen (Work Productivity and Activity Impairment Score), der Produktivität am Arbeitsplatz erhebt.(147)

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass Erenumab in diesen drei Studien signifikant die MMD reduzierte - über alle drei Studien hinweg gemittelt wurde die zu Studienbeginn gemessenen 8,4 MMD mithilfe von Erenumab um durchschnittlich 3,3 Tage verringert.(148) Die Zulassungsstudien sind in Tabelle 2 zusammengefasst dargestellt.

Tabelle 2 | Übersicht über die Ergebnisse der multizentrischen randomisiert kontrollierten Zulassungsstudien

Studienphase	Autor*innen	Migräneart	Fallzahl	Ergebnisse im Vergleich zur Kontrollgruppe
Publikationsdatum	Anzahl EVT			
PHASE 2	Sun et al. (143)	EM	483 Teilnehmende	Reduktion der MMD nach 3 Monaten um 3,4 Tage vs. 2,3 Tage (70mg vgl. Placebo)
12.02.2016	≤ 2 EVT		7mg: n = 108 21mg: n = 108 70mg: n = 107 Placebo: n = 160	
PHASE 2	Tepper et al. (144)	CM	667 Teilnehmende	Reduktion der MMD nach 3 Monaten um 6,6 Tage vs. 4,2 Tage (70mg und 140mg vs. Placebo)
28.04.2017	≤ 3 EVT		70 mg: n = 191 140 mg: n = 190 Placebo: n = 286	
PHASE 3	Goadsby et al. (145)	EM	955 Teilnehmende	Reduktion der MMD in Monat 4 – 6 um 3,2 bzw. 3,7 Tage vs. 1,8 Tage (70 bzw. 140mg vs. Placebo)
30.11.2017	≤ 2 EVT		70mg: n = 317 140mg: n = 319 Placebo: n = 319	
PHASE 3	Dodick et al. (146)	EM	577 Teilnehmende	Reduktion der MMD nach 3 Monaten um 2,9 vs. 1,8 Tage (Erenumab vs. Placebo)
22.02.2018	≤ 2 EVT		70mg: n = 286 Placebo: n = 291	
PHASE 3b	Reuter et al. (147)	EM	246 Teilnehmende	≥ 50% Reduktion der MMD nach 3 Monaten bei 30% vs. 14% (Erenumab vs. Placebo)
22.10.2018	2 - 4 EVT		140 mg: n = 121 Placebo: n = 125	

EVT: Erfolgreiche Vortherapie; EM: Episodische Migräne; CM: Chronische Migräne; n: Fallzahl; MMD: Monatliche Migränetage

1.5.3.2.2. Voraussetzungen für die Therapieverordnung

Erenumab war der erste zugelassene monoklonale Antikörper aus der Gruppe der CGRP(-Rezeptor) Antikörper. Seit dem 01.07.2018 ist er in Europa mit dem Handelsnamen Aimovig® als Migräneprophylaxe bei Patienten mit mindestens vier Migränetagen im Monat zugelassen.(149) Laut Fachinformation wird Erenumab einmal monatlich durch Patient*innen selbst nach ausreichender Schulung subkutan in einer Dosierung von 70mg oder 140mg mit einem Fertigen verabreicht.(149) Nach Leitlinie wird die Therapie mit Antikörpern Patient*innen ermöglicht, die mindestens vier Migränetage im Monat haben.(148) Während dieser Analyse bestand die Empfehlung der European Headache Federation die Antikörpertherapie erst durchzuführen, wenn mindestens zwei Therapieversuche mit den üblichen Prophylaxen erfolglos blieben oder aufgrund von Kontraindikationen oder Nebenwirkungen nicht durchführbar waren.(150) Zum Zeitpunkt der Datenerhebung für diese Arbeit wurde nach einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (GBA) gesetzlich versicherten Patient*innen eine Kostenerstattung der Antikörpertherapie bewilligt, wenn gewisse Bedingungen erfüllt waren: Bei Patient*innen mit EM muss die Therapie mit

mindestens 5 Substanzen der gängigen Prophylaxen (Betablocker (Metoprolol oder Propranolol), Flunarizin, Topiramal, Valproinsäure oder Amitriptylin) erfolglos verlaufen sein, oder es müssen Gegenanzeigen für diese bestehen oder unerwünschte Nebenwirkungen bei Einnahme aufgetreten sein.(148, 151) Eine zusätzliche erfolglose Vortherapie mit BoNTA ist bei Patient*innen mit CM Voraussetzung für die Kostenerstattung.(151)

1.6. Real World Data: Erenumab unter realen Einsatzbedingungen

Die Bezeichnung Real World Data (RWD) beschreibt gesundheitsbezogene Daten, die außerhalb von randomisierten klinischen Studien, beispielsweise zur Sicherheit und Effektivität eines Medikamentes, durch Beobachtungen in der klinischen Routinepraxis gesammelt werden.(152, 153)

Erste Ergebnisse von RWD Studien zu Erenumab wurden im schon bald nach Zulassung veröffentlicht: Barbanti et al. untersuchten prospektiv die ersten drei Monate mit Erenumab Therapie in Italien nach Zulassung in einer Kohorte von 78 Patient*innen mit EM oder CM.(154) In beiden Gruppen konnte nachgewiesen werden, dass Erenumab schon nach einem Monat hocheffektiv die MMD (EM: -3,8; CM: -12,2) und die AMD (EM: -7, CM: -12,2) senkt.(154)

Von Ornello et al. und Boudreau et al. folgten weitere Beobachtungsstudien, retrospektiv und prospektiv, die ebenfalls die Effektivität von Erenumab belegen konnten.(155, 156) Es wurde insgesamt eine gute Verträglichkeit beschrieben, selten wurde von unerwünschten Ereignissen berichtet – im Vordergrund stand eine Obstipation.(155, 156)

Bis zur Veröffentlichung des zugehörigen Papers zu dieser Arbeit gab es nur limitierte RWD Analysen und noch keine andere Untersuchung, die die Effizienz der Therapie mit Erenumab bei Patient*innen mit CM, bei denen mehrere prophylaktische Therapien, inklusive BoNTA, gescheitert sind, untersucht hat.(157)

1.7. Ziele der Untersuchung

Migräne ist eine häufig vorkommende, wirtschaftlich mit hohen sozioökonomischen Kosten in Verbindung gebrachte, individuell stark einschränkende Erkrankung, weswegen eine zuverlässige medikamentöse Therapie auf mehreren Ebenen sinnvoll und erstrebenswert ist.

Wie oben beschrieben, zeichnen Zulassungsstudien und erste RWD Studienergebnisse ein positives Bild bezüglich der Effektivität der neuen Antikörpertherapie, die gegen den CGRP-Rezeptor gerichtet ist.

In dieser Arbeit wurde der Fokus auf besonders eingeschränkte Patient*innen mit refraktären Therapieverläufen und Vorerkrankungen gesetzt. Es wurde die Wirksamkeit des CGRP-Rezeptor Antikörpers Erenumab in der Migräneprophylaxe bei Patient*innen mit CM untersucht. Daten von Patient*innen, die mehrere erfolglose Migräneprophylaxen, inklusive eines erfolglosen Therapieversuchs mit BoNTA, hatten, wurden in der Subgruppe der BoNTA-Non-Responder analysiert. Des Weiteren wird die Effektivität der Erenumab Therapie in den Subgruppen Patient*innen mit einer Depression und Patient*innen mit MOH bewertet.

Zusammenfassend ergeben sich folgende Hypothesen:

Erenumab senkt effektiv in der gewählten Studienkohorte und den jeweiligen Subgruppen

- 1) die monatlichen Kopfschmerztage (MHD)
- 2) die monatlichen Migränetage (MMD), Kopfschmerzintensität (MHI), Kopfschmerzdauer (MHDU), die monatlichen Tage mit schwerem Kopfschmerz (MDSH), die monatlichen Tage mit Akutmedikation (AMD) und mit Triptannutzung (TriD)
- 3) die kopfschmerzbedingte Beeinträchtigung (gemessen anhand einer Reduktion des MIDAS Scores).

2. METHODEN

2.1. Studiendesign

Bei dieser Arbeit handelt sich um eine retrospektive Kohortenstudie.

Das Projekt ist eine Kooperation des Kopfschmerzzentrums der Universitätsklinik Charité Berlin Mitte¹ und der Praxis Gendolla in Essen.² Die Studie wurde der Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin im Rahmen des Ethikantrags EA1/154/20 vorgelegt und genehmigt.

2.2. Patient*innenkollektiv

Alle Patient*innen, die zwischen dem 01.11.2018 und dem 30.04.2019 mindestens eine Dosis Erenumab erhalten haben, wurden berücksichtigt. Für die Erfassung der Patient*innen wurden in Berlin die Apothekenbestellungen des Kopfschmerzzentrums analysiert, während in Essen das Patient*innenverwaltungssystem der Praxis nach Patient*innen durchsucht wurde, in deren Medikationsliste Erenumab in diesem Zeitraum enthalten war bzw. für die ein Rezept für Erenumab ausgestellt wurde. Die Datenerhebung erfolgte standortübergreifend in einer Microsoft Excel³ Tabelle.

2.3. Ein- und Ausschlusskriterien

2.3.1. Einschlusskriterien

Generelle Einschlusskriterien waren mindestens ein Dosiserhalt von Erenumab im oben genannten Zeitraum und eine nach ICHD-3 Kriterien ärztlich diagnostizierte CM (siehe Tabelle 1), die in den Patient*innenverwaltungssystemen dokumentiert wurde.

- Einschlusskriterien für die Subgruppe A „BoNTA-Non-Responder“

Die Patient*innen mussten für den Einschluss mindestens einen Therapiezyklus mit BoNTA nach PREEMPT Protokoll als Vortherapie erhalten haben, der erfolglos verlief.(127) Ein erfolgloser Therapieversuch mit einem Prophylaktikum wurde als solcher gewertet, wenn die Patient*innen nach Einnahme der Medikamente Nebenwirkungen entwickelten, die sie zum Absetzen der Medikation zwangen, eine Kontraindikation für die Einnahme bestand, und/oder es zu keiner befriedigenden Reduktion der Kopfschmerzfrequenz, -dauer, oder -schwere kam und dies in der Patient*innenakte dokumentiert wurde. Zudem musste ein Abstand zur letzten BoNTA Gabe von mindestens drei Monaten zur Erenumab Therapie eingehalten werden.

¹ Kopfschmerzzentrum, Klinik für Neurologie, Charité Universitätsklinikum Berlin Mitte

² Praxis Gendolla, Praxis für Neurologie, Psychosomatik, Psychiatrie, Nervenheilkunde, Psychotherapie und Spezielle Schmerztherapie, Essen

³ Microsoft Corporation. Microsoft® Excel für Mac. Version 16.4

- Einschlusskriterien für die Subgruppe B „Depression“

Patienten*innen, bei denen eine Depression in den Patient*innenverwaltungssystemen als Begleiterkrankung eingetragen wurde, wurden in diese Subgruppe eingeschlossen.

- Einschlusskriterien für die Subgruppe C „MOH“

Für den Einschluss in dieser Subgruppe war ein Diagnoseneintrag eines MOH in den Begleiterkrankungen des*der Patient*in im Patient*innenverwaltungssystem notwendig.

2.3.2. Ausschlusskriterien

Folgende Patient*innen wurden ausgeschlossen: Patient*innen mit EM und Patient*innen, die keine Erenumab Injektion erhalten haben, obwohl es eine Apothekenbestellung oder eine Rezepteintragung bzw. einen Medikationsplaneintrag zu Erenumab gab.

2.4. Erhobene Variablen

Alle Informationen zu den Patienten*innen wurden aus vorhandenen Arztbriefen, Fremdbefunden, Vorbefunden, den Verlaufsdokumentationen in den Patient*innenverwaltungssystemen, KSK und MIDAS Fragebögen, die von den Patienten*innen eingereicht wurden, herausgesucht und dokumentiert. Nach Vollendung der Dokumentation wurden die Daten mittels einer fortlaufenden Patient*innenidentifikationsnummer pseudonymisiert.

2.4.1. Soziodemographische Daten

Es wurden persönliche Basisdaten wie Geburtsdatum, Alter (in Jahren), Geschlecht (männlich/weiblich) und Versicherungsstatus (gesetzlich/privat) erfasst. Der Arbeitsstatus (berufstätig/nicht (mehr) berufstätig), Familienstand (in Partnerschaft/ledig) und, ob der*die Patient*in Kinder hat, wurden dokumentiert.

2.4.2. Vorerkrankungen

In den Patient*innenverwaltungssystemen dokumentierte Vorerkrankungen wurden festgehalten und Gruppen wie beispielsweise orthopädische, gastroenterologische oder kardiovaskuläre Vorerkrankung zugeteilt. Zusätzlich zu diesen Übergruppen wurden die Vorerkrankungen Depression und MOH einzeln dokumentiert.

2.4.3. Daten zur Kopfschmerzanamnese

Das Datum der Erstvorstellung in den Kopfschmerzzentren und das Alter der Patienten*innen bei Migränebeginn wurden erfasst. Mithilfe der genannten Daten zum Therapiestart mit Erenumab wurden die Migränejahre vor Beginn der Therapie mit Erenumab berechnet. Die vom Patienten*in beschriebene Symptomatik wurde wie folgt dokumentiert: Lokalisation der Schmerzen (hemikraniell/holozephal), sowie bei hemikraniellen Schmerzen die Seitendominanz (rechts/links), Charakter des Schmerzes (stechend, pulsierend/dumpf, drückend), Intensität des Schmerzes bei Erstvorstellung (Numerische Ratingskala 0 - 10), Attackendauer (in Stunden) und migränetypischen Begleitsymptome (Photo-/Phonophobie, Osmophobie, Übelkeit, Aura) wurden festgehalten. Zwar stellt die Osmophobie kein diagnostisches Kriterium nach der ICHD-3 Klassifikation dar (siehe Tabelle 1), dennoch wurde dieses Symptom in dieser Arbeit ebenfalls inkludiert, da Migränepatient*innen häufig von einer Osmophobie berichten. Auch eine prospektive Studie konnte dies bestätigen und kam zu dem Schluss, dass die Osmophobie einen spezifischen klinischen Marker darstellt.(158) Weiterhin wurde dokumentiert, ob es eine Angabe zur Verstärkung der Kopfschmerzen bei körperlicher Aktivität gibt.

Es wurde erfasst, ob es eine positive Familienanamnese bezüglich einer Migräne gibt, und welche Familienangehörigen betroffen sind. Bereits stattgehabte neurologische Diagnostik, wie eine neurologische Untersuchung oder eine MRT und deren Befunde, wurden dokumentiert. Die vom Patienten präferierte Akutmedikation (Triptane/Nicht-Opioid-Analgetika) wurde erfasst.

2.4.4. Vorprophylaxen

Die Anzahl der bereits erfolglos eingenommenen Vorprophylaxen wurde dokumentiert. Zu den Vorprophylaxen der ersten Wahl (Betablocker, Topiramat, Flunarizin, Valproat, Amitriptylin) wurden Informationen zur Einnahmedauer (in Monaten) und der zeitliche Abstand zum Beginn der Erenumab Therapie (in Jahren) erfasst. Die Gründe für die Beendigung der Prophylaxe, ob aufgrund von fehlender Wirkung oder aufgrund von Nebenwirkungen, wurden dokumentiert.

2.4.5. Monitoring der Migräne mit Kopfschmerzkalendern

Zur Diagnosestellung und Überprüfung der Migräne Kriterien der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft wird das Führen eines Kopfschmerzkalenders (KSK), in dem die Symptome mit Begleiterscheinungen, die Attackendauer, die Schmerzintensität und die genutzten Medikamente dokumentiert werden können, empfohlen.(107, 159)

Somit lassen sich sowohl die Krankheitsaktivität und die Medikamenteneinnahme gut verfolgen, als auch der Effekt von neu angesetzten Medikamenten einschätzen. Durch diese prospektive Aufzeichnung lässt sich der Recall-Bias verringern und die Genauigkeit der Beschreibung erhöhen.(160) Die KSK gibt es im Papierformat und zunehmend auch in digitaler Form. Digitale KSK werden von den Patient*innen für einfacher und praktikabler in der Handhabung gehalten.(161, 162)

Die Kopfschmerzpatienten*innen des Kopfschmerzzentrums der Charité sowie der Praxis Gendolla in Essen werden routinemäßig gebeten KSK auszufüllen und diese zu den Terminen mitzubringen. Ob die Patienten*innen einen solchen Kalender geführt haben, und welche Art von Kalender bezüglich der Dokumentation der Kopfschmerzintensität (siehe 2.4.5.2. MHI – Monthly headache intensity) verwendet wurde, wurde dokumentiert.

2.4.5.1. MHD – Monthly headache days / MMD – Monthly migraine days

In dieser Arbeit wurde ein Monat grundsätzlich als 28 Tage Zeitraum definiert. In den KSK wurden alle angegebenen monatlichen Tage, an denen jegliche Art von Kopfschmerzen eingetragen wurde, für die Auszählung der monatlichen Kopfschmerztage (MHD) gewertet. Wenn keine KSK Daten vorhanden waren, wurden die in der Verlaufsdokumentation als „Kopfschmerztage pro Monat“ eingetragenen Werte als MHD gewertet.

Die Kriterien für die Bestimmung der monatlichen Migränetage (MMD) wurden folgendermaßen bestimmt: Kopfschmerzen, die in der Verlaufsdokumentation explizit als Migränetage notiert wurden oder Tage, an denen der*die Patient*in Kopfschmerzen im KSK notierte, die mindestens zwei der folgenden Symptome erfüllten, wurden als Migränetage gezählt: Einseitiger Kopfschmerz, pulsierender Charakter, Photophobie, Phonophobie, Übelkeit/Erbrechen, Aura, Verschlimmerung bei körperlicher Aktivität. Diese Kriterien wurden entsprechend der diagnostischen Kriterien der wahrscheinlichen Migräne der ICHD-3 gewählt.(1)

2.4.5.2. MHI – Monthly headache intensity

Da den Patienten*innen keine einheitlichen KSK ausgehändigt wurden, bzw. ein Teil der Patienten*innen eigene Dokumentationsformate entwickelten, ergaben sich in der Skalierung der Kopfschmerzintensität unterschiedliche Varianten. Sie lassen sich in fünf Gruppen (A - E) unterteilen, deren Skalierung in Tabelle 3 näher dargestellt ist.

Tabelle 3 | Skalierung der Kopfschmerzintensität in den verschiedenen Kopfschmerzkalendern (KSK)

KSK	Skalierung der Kopfschmerzintensität
A	Numerische Ratingskala (von 1 – schwacher bis zu 10 - maximal vorstellbarer Schmerz)
B	Ordinalskala mit 5 Kategorien (leicht, mäßig, stark, sehr stark, unerträglich)
C	Ordinalskala mit 4 Kategorien (leicht, mittel, stark, extrem stark)
D	Ordinalskala mit 3 Kategorien (leicht, mittel, stark)
E	Patienteneigener KSK ohne Kopfschmerzintensitätsangabe

Es gibt, soweit bekannt, keine standardisierten Regeln zur Konversion der verschiedenen Schmerzintensitätsskalen. Die Numerische Ratingskala (NRS) wird von den meisten Patient*innen in unterschiedlichen Kulturen bevorzugt verwendet, weist eine gute Sensitivität vor und wird im klinischen Alltag oft aufgrund der einfachen Nutzung präferiert.(163, 164) Auf Basis dessen, wurde im interpersonellen Gespräch in der Arbeitsgruppe festgelegt, dass bei dieser Analyse eine Übersetzung der vorkommenden verschiedenen verbalen Ratingskalen in die NRS erfolgt, um die Kopfschmerzintensitäten der verschiedenen KSK vergleichbar zu machen (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4 | Übersetzung der Kopfschmerzintensitätsskalen B - E in die Numerische Ratingskala A

A	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
B	Leicht 2		Mäßig 4		Stark 6		Sehr stark 8		Unerträglich 10	
C	Leicht 2		Mittel 4		Stark 7			Extrem stark 10		
D	Leicht 2			Mittel 5				Stark 9		
E	Patienteneigener KSK ohne Kopfschmerzintensitätsangabe									

Zur Berechnung der monatlichen Kopfschmerzintensität (MHI) wurde der Mittelwert der angegebenen Intensitäten der MHD bestimmt. Ein Beispiel für einen KSK ist im Anhang hinzugefügt.

2.4.5.3. MHDU – Monthly headache duration

Die durchschnittliche monatliche Kopfschmerzdauer (MHDU) in Stunden wurde auf Basis der angegebenen Dauer der MHD in den KSK erhoben und berechnet.

Wenn keine eindeutige Kopfschmerzdauer in Stunden dokumentiert wurde, wurde in Zusammenschau aller verfügbaren Dokumentationsformen die Kopfschmerzdauer

näherungsweise bestimmt, und im Zweifel die längst mögliche angenommen: Beispielsweise wurde in einem KSK-Format die Kopfschmerzdauer über Uhrzeitblöcke (0-4 Uhr, 4-8 Uhr, 8-12 Uhr, 12-16 Uhr, 16-20 Uhr, 20-24 Uhr) dokumentiert, die von den Patient*innen angekreuzt wurden, sodass sich für die Auswertung vierstündige Intervalle ergaben.

2.4.5.4. MDSH – Monthly days with severe headache

Ein Kopfschmerztag, an dem im KSK eine Kopfschmerzintensität über sieben, konvertiert in die Numerische Ratingskala, eingetragen wurde, wurde als schwerer Kopfschmerztag gewertet und in die Auszählung der monatlichen schweren Kopfschmerztage (MDSH) einbezogen.

2.4.5.5. AMD – Acute medication days / TriD – Triptane use days

Die Tage pro Monat, an denen der*die Patient*in kopfschmerzwirksame Medikamente eingenommen hat (AMD), sowie die Tage pro Monat an denen Triptane (TriD) genutzt wurden, wurden gezählt.

2.4.6. Behandlung mit OnabotulinumtoxinA (BoNTA)

Zur BoNTA Behandlung wurden Daten zur Anzahl der Therapiezyklen und Datum der ersten, zweiten, dritten und letzten Gaben erfasst. Potentielle Nebenwirkungen unter der Therapie wurden dokumentiert.

Der Abstand dieser Behandlung zum Beginn der Therapie mit Erenumab wurde berechnet.

2.4.7. Behandlung mit Erenumab

Es wurden Datum und Anzahl der Erenumab Injektionen im Erhebungszeitraum festgehalten. Da der zeitliche Abstand zwischen den Injektionen von Erenumab vier Wochen beträgt, wurden die MHD, MMD, MHI, MHDU, MDSH, AMD sowie die TriD pro Monat ausgezählt und dokumentiert. Die Erfassung erfolgte für den Monat vor dem Beginn der Therapie (Baseline) und daraufhin jeweils im 4 Wochen Intervall nach jedem Behandlungszyklus für jeweils die ersten drei Monate unter Therapie. Die Baseline Daten wurden als Basisdaten und für den Vergleich der Entwicklung der Kopfschmerzen vor und nach Therapie und somit für die Effizienzbeurteilung genutzt. Ebenfalls wurden Nebenwirkungen sowie die verabreichte Dosis, 70mg oder 140mg Erenumab, erfasst. Zudem wurde festgehalten, ob die Patient*innen nach dem Erhebungszeitraum die Erenumab Therapie weiter fortführten.

2.4.8. MIDAS Fragebogen

Der MIDAS Fragebogen (Migraine Disability Assessment) wurde zur Bewertung der kopfschmerzbedingten Behinderung mit dem Ziel die Migräneversorgung zu verbessern entwickelt.(165) In der Migränerforschung und in der klinischen Praxis ist der MIDAS Fragebogen das meistgenutzte Instrument zur Einschätzung der kopfschmerzbedingten Behinderung.(166) Die Patient*innen geben an, an wie vielen Tagen sie in den letzten drei Monaten Kopfschmerzen hatten und wie stark diese waren. Zudem wird mithilfe von fünf Fragen die Anzahl der Tage ermittelt, an denen die Aktivität aufgrund von Kopfschmerzen in der Schule, bei der Arbeit, im Haushalt oder bei familiären, sozialen und Freizeitaktivitäten in den vorangegangenen drei Monaten beeinträchtigt war.(165) Ein numerischer Score wird errechnet, der zur Einstufung der Befragten in einen von vier Beeinträchtigungsgraden verwendet werden kann (I: wenig oder keine Beeinträchtigung, II: geringe Beeinträchtigung, III: mäßige Beeinträchtigung, IV: schwere Beeinträchtigung).(166) Der Fragebogen ist im Anhang hinterlegt.

In der Praxis Gendolla werden den Patient*innen bei jedem Verlaufstermin MIDAS Fragebögen zur Verlaufsbeobachtung ausgehändigt. Diese wurden bei der Analyse der Patient*innen aus Essen dokumentiert. Die Ergebnisse auf die 7 Fragen und der Gesamtscore des ersten ausgefüllten MIDAS Fragebogens bei oder kurz nach Erstvorstellung im Kopfschmerzzentrum (1. MIDAS), des letzten vor Beginn (2. MIDAS) und des ersten nach der Beendigung der BoNTA Therapie (3. MIDAS) bzw. des letzten vor Beginn der Erenumab Therapie (4. MIDAS) und des letzten ausgefüllten MIDAS Fragebogen im Datenerhebungszeitraum (5. MIDAS) wurden festgehalten. Dies ist in der Abbildung 1 anhand eines Zeitstrahls veranschaulicht.

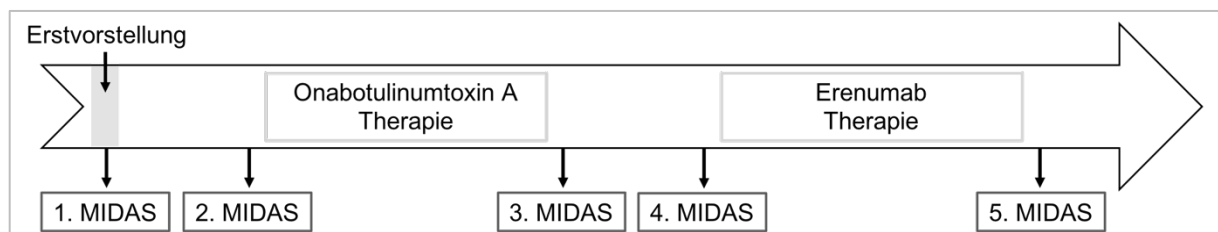


Abbildung 1 | Zeitpunkte der Erhebung der MIDAS Fragebögen

2.5. Primäre und sekundäre Endpunkte

In dieser Arbeit wurde die Wirksamkeit von Erenumab bei Patient*innen mit CM analysiert. Den primären Endpunkt stellt die durchschnittliche Veränderung der MHD von dem Ausgangswert des Baselinemonats jeweils im Vergleich zu den Monaten nach erster, zweiter und dritter Dosis bei Therapie mit Erenumab dar. Sekundäre

Endpunkte sind die durchschnittliche Veränderung der MMD, MHI, MHDU, MDSH, AMD, TriD, und des MIDAS Scores.

Auf Basis der Guideline für kontrollierte Studien in der prophylaktischen Therapie der CM wurde eine Reduktion der oben genannten Parameter von $\geq 30\%$ als effektiv gewertet.(167) Die Effektivität wurde weiterhin in drei Gruppen graduiert. Die Einteilung ist in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5 | Zusammenhang zwischen Reduktion der Parameter in Prozent und Graduierung der Effektivität einer Migräneprophylaxe

Reduktion der Parameter	Effektivität
< 30%	Nicht effektiv
30 - 49%	Effektiv
50 - 69%	Hocheffektiv
$\geq 70\%$	Höchsteffektiv

Im Rückschluss wurde die Therapie als nicht effektiv gewertet, wenn eine Reduktion der Parameter von unter 30% erreicht wurde.

Bezüglich des MIDAS Scores wurde nach der Leitlinie ein Therapieerfolg ebenfalls als ein solcher gewertet, wenn es mindestens zu einer 30%igen Reduktion des Scores kam.(148)

2.5.1. Subgruppen

Des Weiteren wurden die Endpunkte auch in drei Subgruppen (A - C) untersucht, deren spezifische Einschlusskriterien im Methodenkapitel 2.3.1. Einschlusskriterien erläutert wurden.

- A) BoNTA-Non-Responder
- B) Depression als Vorerkrankung
- C) Medikationsübergebrauchskopfschmerz als Begleiterkrankung

2.6. Statistische Auswertung

Zunächst erfolgte eine Prüfung der Daten auf Plausibilität und eine eventuelle Korrektur. Die statistische Auswertung der in der Excel Tabelle gesammelten Daten erfolgte mithilfe des Programms IBM SPSS Statistics for Apple, version 28 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA). Eine Fallzahlkalkulation entfiel, da es sich bei dem Studiendesign um eine retrospektive Analyse eines bestimmten Zeitraums handelt, in dem alle Patienten eingeschlossen wurden, die den Einschlusskriterien entsprachen. Ein p-Wert von $< 0,05$ wurde als signifikant definiert.

Fehlende Werte sind auf fehlende Eintragungen in den Verlaufsdocumentationen zurückzuführen und wurden in den Analysen nicht berücksichtigt. Bei paarweisen Vergleichen wurden nur die für diese Variablen vollständigen Datensätze ausgewertet.

2.6.1. Deskriptive Analyse

Wenn möglich, wurden die Daten in dichotom nominaler Skalierung (Ja/Nein) erhoben. Zur basalen demographischen Charakterisierung und der individuellen Migräneanamnese der Patient*innen des Gesamtkollektivs erfolgte eine deskriptive statistische Analyse bezüglich aller dokumentierten Parameter. Die Darstellung der Verteilungen erfolgte tabellarisch bei kategorischen Variablen in Häufigkeit und Prozent, und bei stetigen Variablen in Mittelwert \pm Standardabweichung, Median und Extrema.

2.6.2. Analytische Statistik

Die Prüfung der Normalverteilung erfolgte mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests. Da die allermeisten Variablen normalverteilt waren, wurde zum Vergleich der KSK Variablen vor und nach Erenumab Therapie zunächst im Gesamtkollektiv ein t-Test für abhängige Stichproben gewählt. In Anlehnung an die bereits publizierten Ergebnisse wurde die Subgruppe A ebenfalls auf diese Weise ausgewertet.⁽¹⁵⁷⁾ Die Mittelwerte der Parameter wurden jeweils folgendermaßen verglichen: Baselinemonat vor Therapiebeginn vs. Monat nach erster Dosis, Baseline vs. Monat nach zweiter Dosis, Baseline vs. Monat nach dritter Dosis. Im Vorhinein wurden die Variablen auf Ausreißer überprüft. Bei Vorhandensein wurde deren Plausibilität geprüft und bei echten Ausreißern wurden diese im Datensatz belassen.

Die Ergebnisse der Analysen des primären Endpunktes wurden nach Bonferroni korrigiert, die übrigen Tests werden als explorativ deklariert. Die Effektstärke Cohen's d wurde berechnet und wie in Tabelle 6 dargestellt interpretiert.

Tabelle 6 | Interpretation der Effektstärke d nach Cohen (168)

Effektstärke	Interpretation
$ d < 0,2$	Kein Effekt
$ d \geq 0,2$	Kleiner Effekt
$ d \geq 0,5$	Mittlerer Effekt
$ d \geq 0,8$	Großer Effekt

Die Gesamtpunktzahl im MIDAS Fragebogen wurde ebenfalls mithilfe eines t-Tests für abhängige Stichproben analysiert, und folgende Paare miteinander verglichen: Die

Ergebnisse des Fragebogens vor BoNTA Therapiebeginn wurden mit dem ersten nach BoNTA Therapieende verglichen. Zudem erfolgte der Vergleich des Fragebogens vor Erenumab Therapiebeginn mit dem letzten ausgefüllten Fragebogen im Erhebungszeitraum nach Erenumab Therapie.

Die Subgruppen B und C wurden aufgrund der erwarteten niedrigen Fallzahlen deskriptiv vergleichend analysiert: Mit dem Ziel der Darstellung potentieller Unterschiede der Subgruppen zum jeweiligen Vergleichskollektiv (Patient*innen ohne Depression bzw. Patient*innen ohne MOH) erfolgte die Auswertung über deskriptive Analysen der Mittelwerte und Standardabweichungen der sieben Kopfschmerzparameter zu den vier Erhebungszeitpunkten.

3. ERGEBNISSE

3.1. Patient*innenrekrutierung

Es wurden 98 Patient*innen in Berlin und 122 Patienten*innen in Essen und somit insgesamt 220 Patienten*innen erfasst, die zwischen dem 01.11.2018 und dem 30.04.2019 mindestens eine Dosis Erenumab erhielten. Nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden 166 Patient*innen in die Analyse eingeschlossen (siehe Abbildung 2).

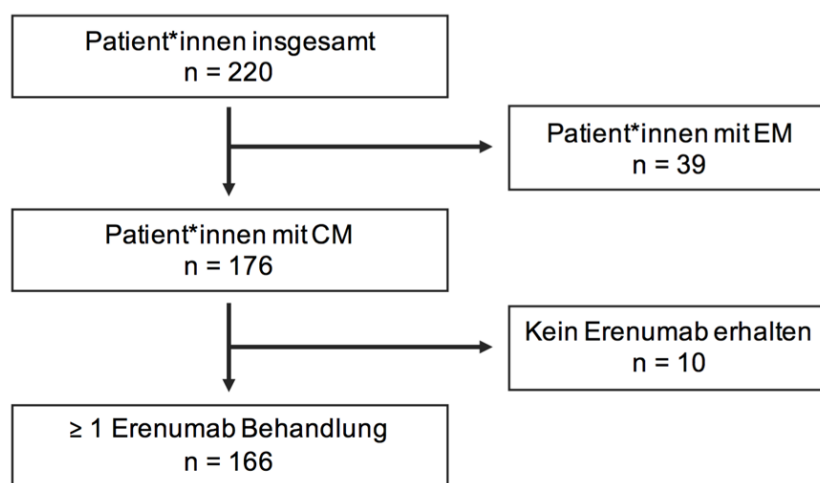


Abbildung 2 | Flussdiagramm zur Dokumentation der Patient*innenrekrutierung anhand der Ein- und Ausschlusskriterien (n: Fallzahl; CM: Chronische Migräne; EM: Episodische Migräne)

3.2. Deskriptive Statistik

3.2.1. Demographie des Gesamtkollektivs

Von den 166 Patient*innen des Gesamtkollektivs waren 48,2% (n = 80) in Berlin und 51,8% (n = 86) in Essen in Behandlung. 18,1% (n = 30) der eingeschlossenen Patient*innen waren männlich und 81,9% (n = 136) weiblich. Im Durchschnitt waren die Patient*innen am Ende des Erhebungszeitraums $53,0 \pm 10,6$ (n = 166) Jahre alt, mit einem Minimum von 21 Jahren bis zu einem Maximum von 79 Jahren.

Die meisten Patient*innen waren über eine gesetzliche Krankenversicherung versichert (63,9%, n = 106), und 60 Patient*innen waren in einer Privatversicherung (36,1%). Berufstätig waren 37,3% (n = 62), wobei 30,7% (n = 51) keine Angabe zur Berufstätigkeit machten. In einer Partnerschaft befanden sich 43,4% (n = 72), und Kinder hatten 48,2% (n = 80).

3.2.2. Kopfschmerzanamnese bei Erstvorstellung in den Kopfschmerzzentren

Die Patient*innen gaben bei der Frage nach dem Alter bei Migränebeginn im Durchschnitt $20,5 \pm 10,3$ Jahre an (n = 110). Die Anzahl der Migränejahre vor

Erenumab Therapie lagen zwischen 3 – 56 Jahren, und durchschnittlich bei $32,7 \pm 12,7$ Jahren (n = 113). Die Ergebnisse bezüglich der Migräneeigenschaften bei Erstvorstellung in den Kopfschmerzzentren sind in Tabelle 7 festgehalten und lassen sich folgendermaßen kurz zusammenfassen: Die meisten Patient*innen berichteten von hemikraniellen (79,5%, n = 132), stechenden bzw. pulsierenden Kopfschmerzen (71,1%, n = 118), wobei beide Kopfseiten ähnlich oft betroffen waren. Zudem wurde meist von einer Kopfschmerzverstärkung bei Aktivität berichtet (66,9%, n = 111). Das häufigste Begleitsymptom war eine Photophobie (80,7%, n = 134). Eine Migräne mit Aura lag bei 23,5% (n = 39) der Patient*innen vor. In den meisten Fällen gab es bei der neurologischen Untersuchung und in der gegebenenfalls durchgeführten MRT keine auffälligen Befunde. Bei den auffälligen Befunden handelte es sich am häufigsten um einen Zustand nach Schlaganfall (27,3%, n = 3). Weitere Befunde waren beispielsweise eine Multiple Sklerose (9,1%, n = 1) oder ein Zustand nach Hirntumor (9,1%, n = 1).

Tabelle 7 | Zusammenfassung der Ergebnisse der Kopfschmerzanamnese bei Erstvorstellung

Variable	Angabe	n	%	Variable	Angabe	n	%
Hemikranielle KS	Ja	132	79,5	Phonophobie	Ja	131	78,9
	Nein	14	8,4		Nein	11	6,6
	k.A.	20	12		k.A.	24	14,5
KS Lokalisation rechts	Ja	92	55,4	Osmophobie	Ja	52	31,3
	Nein	28	16,9		Nein	89	53,6
	k.A.	38	22,9		k.A.	25	15,1
	n.z.	8	4,8				
KS Lokalisation links	Ja	86	51,8	Übelkeit/ Erbrechen	Ja	119	71,1
	Nein	34	20,5		Nein	23	13,9
	k.A.	38	22,9		k.A.	24	14,5
	n.z.	8	4,8				
Holocephale KS	Ja	20	12	Aura	Ja	39	23,5
	Nein	125	75,3		Nein	117	70,5
	k.A.	21	12,7		k.A.	10	6,0
KS Charakter Stechend/ Pulsierend	Ja	118	71,1	cMRT	Ja	110	66,3
	Nein	18	10,8		Nein	8	4,8
	k.A.	30	18,1		k.A.	48	28,9
KS Charakter Dumpf/ Drückend	Ja	51	30,7	cMRT unauffällig	Ja	98	59
	Nein	86	51,8		Nein	11	6,6
	k.A.	29	17,5		k.A.	49	29,5
n.z.	8	4,8	n.z.		8	4,8	
KS Verstärkung durch Aktivität	Ja	111	66,9	Neurologische Untersuchung unauffällig	Ja	154	92,8
	Nein	7	4,2		Nein	2	1,2
	k.A.	48	28,9		k.A.	10	6
Photophobie	Ja	134	80,7	Positive Familien- anamnese	Ja	79	47,6
	Nein	8	4,8		Nein	17	10,2
	k.A.	24	14,5		k.A.	70	42,2

KS: Kopfschmerz; n: Fallzahl; k.A.: Keine Angabe; n.z.: Nicht zutreffend;
cMRT: kraniale Magnetresonanztomographie

Bei knapp der Hälfte der Patient*innen wurde in den Anamnesen in der Verlaufsdokumentation eine positive Familienanamnese festgehalten (47,6%, n = 79). Am häufigsten waren hierbei die Mütter der Patient*innen von einer Migräne betroffen (68,1%, n = 49), gefolgt von den Großmüttern (30,6%, n = 22) und Töchtern (19,4%, n = 14). Die beschriebene Kopfschmerzintensität bei Erstvorstellung lag zwischen 5 bis 10 nach numerischer Ratingskala mit einem Mittelwert von $8,2 \pm 1,3$ (n = 106) und die durchschnittliche Attackendauer ergab $42,5 \pm 23,8$ Stunden (n = 81).

Eine deutliche Mehrzahl der Patient*innen nahm bei Erstvorstellung in den Kopfschmerzzentren Triptane als Akutmedikation (95,2%, n = 158) ein. Bei den Nicht-Opiod-Analgetika als Akutmedikation waren es 56,0% (n = 93). Die drei Medikamente, die am häufigsten aus den jeweiligen Medikamentenklassen genutzt wurden, waren bei den Triptanen Sumatriptan (38,0%, n = 60), Rizatriptan (32,9%, n = 52) und Zolmitriptan (27,8%, n = 44) und bei den Nicht-Opiod-Analgetika waren Ibuprofen und Naproxen (jeweils 30,4%, n = 35) gleichauf, gefolgt von Metamizol (16,5%, n = 19).

3.2.3. Vorerkrankungen

Die verschiedenen Vorerkrankungen, die von den Patient*innen angegeben wurden, wurden nach Fachrichtung sortiert und in der Tabelle 8 festgehalten.

Tabelle 8 | Liste der Häufigkeiten der Vorerkrankungen im Gesamtkollektiv

Vorerkrankung	n	%
Psychiatrische Vorerkrankung	92	61,7
o Depression	81	54,4
Orthopädische Vorerkrankung	69	46,3
Neurologische Vorerkrankung	60	40,3
o MOH	34	22,8
Kardiovaskuläre Vorerkrankung	34	22,8
Onkologische Vorerkrankung	26	17,4
Schilddrüsenerkrankung	23	15,4
Gastroenterologische Vorerkrankung	14	9,4
Vorerkrankung der HNO	12	8,1
Pneumonologische Vorerkrankung	10	6,7
Dermatologische Vorerkrankung	8	5,4
Rheumatologische Vorerkrankung	8	5,4
Ophthalmologische Vorerkrankung	5	3,4
Gynäkologische Vorerkrankung	1	0,7

n: Fallzahl; %: Häufigkeit in Prozent; MOH: Medikamentenübergebrauchskopfschmerz

Am häufigsten bestanden psychiatrische Vorerkrankungen (61,7%, n = 92), wobei hierbei eine Depression im Vordergrund stand (54,4%, n = 81). An zweiter Stelle finden sich Vorerkrankungen aus dem orthopädischen Bereich (46,3%, n = 69), gefolgt von Erkrankungen aus dem Fachbereich der Neurologie (40,3%, n = 60). In dieser Untergruppe wurde bei 34 Patient*innen (22,8%) die Diagnose eines MOH gestellt.

3.2.4. Medikamentöse Vorprophylaxen

Von den fünf gebräuchlichsten oralen Vorprophylaxen (Betablocker, Topiramate, Flunarizin, Valproinsäure, Amitriptylin) hatten die meisten Patient*innen (32,7%, n = 54) vier Medikamente eingesetzt, bevor die Therapie mit Erenumab gestartet wurde. Alle fünf Medikamentenklassen wurden von 40 Patient*innen (24,2%) genommen, ähnlich viele Patient*innen hatten insgesamt drei erfolglose Vortherapien eingenommen (23,6%, n = 39). Nur vier Patient*innen (2,4%) hatten keine der gängigen Vorprophylaxen vor Therapiebeginn mit Erenumab erhalten. Dies kann gegebenenfalls entweder mit Kontraindikationen (siehe 1.5.1 Orale Migräneprophylaxen) oder dem Versicherungsstatus (siehe 1.5.3.2.2. Voraussetzungen für die Therapieverordnung) begründet werden.

Vor der Erenumab Therapie wurden von den Patient*innen durchschnittlich 3,5 der fünf erhobenen Medikamentenklassen oraler Migräneprophylaxen eingenommen. Die Einnahmedauer der jeweiligen Vorprophylaxen und der Abstand zum Beginn der Erenumab Therapie, sowie eine genauere Angabe zum Absetzgrund wurden in der Tabelle 9 festgehalten. Betablocker waren das am häufigsten ausprobierte (90,4%, n = 150) und am längsten eingenommene Prophylaktikum (30,9 Monate ± 46,4; n = 48). Die Therapie mit Betablockern wurde am seltensten aufgrund von Nebenwirkungen beendet (35,6%, n = 31), jedoch war es die Medikamentengruppe, die am häufigsten aufgrund von mangelnder Wirkung (95,2%, n = 139) abgesetzt wurde.

Tabelle 9 | Zusammenfassung der Ergebnisse der Charakteristika der oralen Vorprophylaxen

Medikament	Anzahl der Patient*innen		Einnahmedauer (in Monaten)	Abstand zum Therapiebeginn mit Erenumab (in Jahren)	Absetzgrund (in %)	
	n	in %			Nebenwirkungen	Keine Wirkung
Betablocker	150	90,4	30,9 ± 46,4	6,3 ± 5,7	35,6	95,2
Topiramate	144	86,7	20,1 ± 29,3	5,9 ± 5	69,7	82,3
Flunarizin	106	63,9	4,9 ± 7	6,2 ± 6,4	51,7	88,2
Valproinsäure	55	33,1	3,4 ± 3	6,8 ± 6,8	83,3	90,2
Amitriptylin	125	75,3	17,6 ± 27	5,4 ± 5,3	63,4	89,9

n: Fallzahl; Datenangabe Mittelwerte ± Standardabweichung, auf eine Nachkommastelle gerundet

Das Prophylaktikum, welches am häufigsten aufgrund von Nebenwirkungen abgesetzt wurde, war Valproinsäure (83,3%, n = 20). Der durchschnittliche Abstand der oralen prophylaktischen Therapeutika zum Beginn mit der Erenumab Therapie lag zwischen 5 - 6 Jahren. 16,9% der Patient*innen (n = 28) nahmen zum Zeitpunkt der Erenumab Therapie eine gleichzeitige orale Prophylaxe ein.

Vor Beginn der Therapie mit Erenumab hatten 91,6% der Patient*innen (n = 152) mindestens eine Gabe BoNTA erhalten. Die Patient*innen hatten durchschnittlich 4,1 ± 3,9 BoNTA Injektionen (n = 108), mit einem Minimum von einer Injektion und einem Maximum von 20 Injektionen. 17,3% (n = 24) der Patient*innen berichteten von Nebenwirkungen der BoNTA Therapie. Am häufigsten handelte es sich hierbei um Nackenschmerzen (37,5%, n = 9), gefolgt von fazialen Lähmungserscheinungen (25,0%, n = 6), Schmerzen bei der Injektion (16,7%, n = 4) und vegetativen Begleiterscheinungen (16,7%, n = 4).

3.2.5. Kopfschmerzkalender (KSK)

Es wird Patient*innen empfohlen einen KSK zu führen, in unserer Analyse kamen nur 59,0% (n = 98) der Patient*innen der Empfehlung nach und konnten bei ihren Terminen Kalender vorlegen. Bei den anderen Patient*innen wurden die aktuellen Kopfschmerzdaten in den Verlaufsdocumentationen festgehalten. Wie in dem Kapitel 2.4.5.2. MHI – Monthly headache intensity dargestellt, wurden die KSK in 5 Gruppen von A - E unterteilt. Am häufigsten wurde der KSK A verwendet (32,7%, n = 32). Die weitere Verteilung ist in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10 | Häufigkeiten der unterschiedlichen Arten von Kopfschmerzkalendern (KSK)

KSK	Skalierung der Kopfschmerzintensität	n	%
A	Numerische Ratingskala	32	32,7
B	Ordinalskala mit 5 Kategorien	24	24,5
C	Ordinalskala mit 4 Kategorien	9	9,2
D	Ordinalskala mit 3 Kategorien	24	24,5
E	Patienteneigener KSK ohne Kopfschmerzintensitätsangabe	17	17,3

KSK: Kopfschmerzkalender; n: Fallzahl; %: Häufigkeit in Prozent

3.2.6. Erenumab Therapie

Im Durchschnitt erhielten die Patient*innen im Erhebungszeitraum 3,6 ± 1,6 Injektionen (n = 162) mit Erenumab, mit einem Minimum von einer Injektion und einem Maximum von 7 Injektionen. Der Abstand zwischen der BoNTA Therapie und dem Beginn der

Therapie mit Erenumab betrug $30,4 \pm 36,4$ Monate ($n = 99$). 74,1% der Patient*innen ($n = 123$) führten die Therapie mit Erenumab auch nach dem Erhebungszeitraum weiter.

3.2.6.1. Erenumab Dosierung

Alle Patient*innen starteten mit einer 70mg Dosis. Bei der zweiten Dosis Erenumab erhielten 10 Patient*innen (6,0%) bereits die 140mg Dosierung, und bei der dritten Dosis waren es 33 Patient*innen (19,9%), bei denen die höhere Dosis appliziert wurde (siehe in Tabelle 11).

Tabelle 11 | Wahl der Dosierung von Erenumab bei den ersten drei Injektionen

Dosierung	1. Dosis		2. Dosis		3. Dosis	
	n	%	n	%	n	%
70mg	166	100	136	81,9	82	49,4
140mg	0	0	10	6	33	19,9
k.A.	0	0	1	1,2	4	2,4
n.z.	0	0	18	10,8	47	28,3

n: Fallzahl; %: Häufigkeit in Prozent; k.A.: keine Angabe; n.z.: Nicht zutreffend

3.2.6.2. Verträglichkeit der Erenumab Therapie

Von Nebenwirkungen unter der Erenumab Therapie berichteten 58 Patient*innen (34,9%). Am häufigsten handelte es sich hierbei um (milde-moderate) Obstipation (55,6%, $n = 30$), gefolgt von Erkältungssymptomatik (11,1%, $n = 6$). Alle weiteren genannten Nebenwirkungen sind in Tabelle 12 dargestellt. Bei 10 Patient*innen (6,0%) hatten die Nebenwirkungen zur Folge, dass die Therapie mit Erenumab abgebrochen wurde. Dies war bei Ereignissen mit Angina Pectoris, symptomlosen ST-Senkungen im EKG, Doppelbildern, Zunahme der Kopfschmerzen oder Schwindel der Fall.

Tabelle 12 | Dokumentierte Nebenwirkungen unter Erenumab Therapie in absteigender Häufigkeit

Nebenwirkung	n	%	Nebenwirkung	n	%
Obstipation	30	55,6	Schlafprobleme	1	1,9
Erkältungssymptome	6	11,1	Muskelkrämpfe	1	1,9
Juckreiz	5	9,3	Angina Pectoris	1	1,9
Zunahme der Migräne	5	9,3	Doppelbilder	1	1,9
Schwindel	5	9,3	Entgleisung der Schilddrüsenwerte	1	1,9
Müdigkeit	4	7,4	Symptomlose ST-Senkungen	1	1,9
Abdominale Schmerzen	4	7,4	Neuralgiforme Schmerzen	1	1,9
Hautausschlag	3	5,6	Geschmacks-/geruchsstörung	1	1,9
Übelkeit	3	5,6	Herzrasen nach Injektion	1	1,9
Injektionsschmerz	1	1,9	Wirkverlust von Triptanen	1	1,9

n: Fallzahl; %: Häufigkeit in Prozent

3.3. Analytische Statistik

3.3.1. Entwicklung der Kopfschmerzcharakteristika unter Erenumab Therapie im Gesamtkollektiv

3.3.1.1. Auswertung der MHD - Primärer Endpunkt

Auf der Abbildung 3 ist die Entwicklung der MHD im Gesamtkollektiv deskriptiv über die vier erhobenen Zeiträume (Baseline und jeweils die Monate nach erster bis dritter Dosis Erenumab) zu sehen. Im Baselinemonat bestanden im Durchschnitt $17,7 \pm 6,8$ MHD ($n = 103$). Diese reduzierten sich im Monat nach erster Dosis auf durchschnittlich $13,5 \pm 8$ MHD ($n = 103$) und im darauffolgenden Monat auf $12,7 \pm 8,2$ MHD ($n = 86$) und im letzten Monat lagen die MHD bei durchschnittlich $13,5 \pm 8,1$ ($n = 67$).

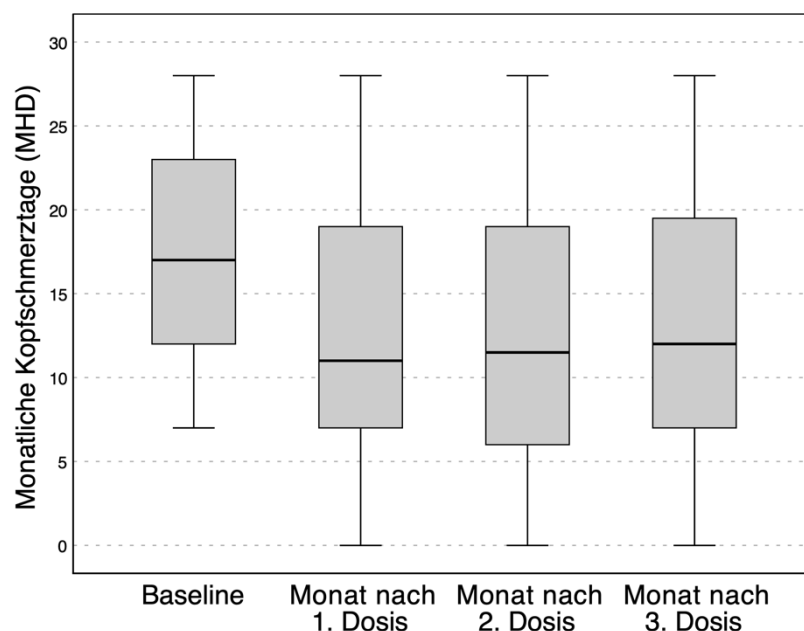


Abbildung 3 | Boxplots der Ergebnisse der MHD im Gesamtkollektiv unter Erenumab Therapie zu den vier unterschiedlichen Erhebungszeitpunkten; MHD: Monatliche Kopfschmerzstage

Erenumab konnte im Gesamtkollektiv zu allen beobachteten Zeitpunkten die MHD im Vergleich zur Baseline statistisch signifikant senken (siehe Tabelle 13). Es kam zu einer durchschnittlichen Reduktion der MHD von 20,3% im Monat nach der ersten Dosis ($t(84) = 6$, $p = 0,003$, $d = 0,65$), von 27,1% im Monat nach der zweiten Dosis ($t(73) = 7,8$, $p = 0,003$, $d = 0,9$) und von 24,0% im Monat nach der dritten Dosis ($t(55) = 4,9$, $p = 0,003$, $d = 0,65$) im Vergleich zur Baseline. Die Ergebnisse lassen sich bei einer mittleren bis hohen Effektstärke nach Cohen einordnen. Im Datensatz befanden sich keine Ausreißer.

Nach der ersten Dosis Erenumab wurde bei 38,8% ($n = 33$), nach der zweiten Dosis bei 48,7% ($n = 36$) und nach der dritten Dosis 48,2% ($n = 27$) der Patient*innen eine Reduktion der MHD von $\geq 30\%$ erreicht, was bedeutet, dass bei diesen Patient*innen

eine Effektivität der Prophylaxe verzeichnet werden konnte. Eine $\geq 50\%$ ige Reduktion des Baseline MHD Wertes nach der dritten Dosis Erenumab wurde von 28,5% (n = 16) Patient*innen erreicht. Die prozentuale Verteilung der Responderraten der Patient*innen nach den drei Gaben Erenumab wurde in Abbildung 4 dargestellt.

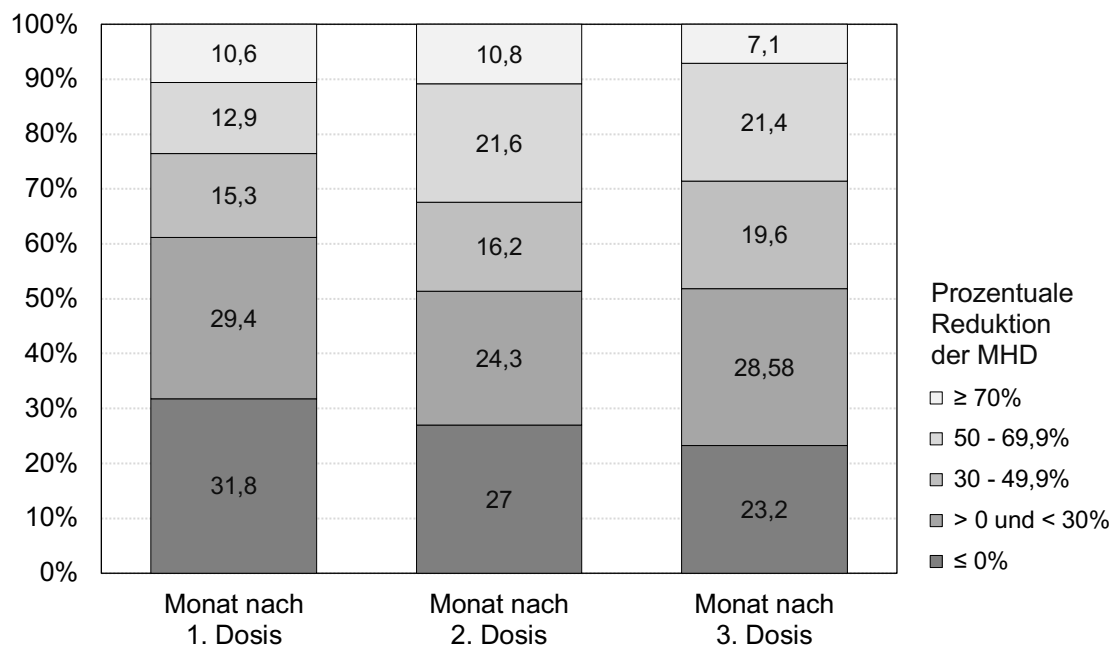


Abbildung 4 | Anteil der Responder: Prozentuale Reduktion der MHD nach den ersten drei Gaben Erenumab im Vergleich zur Baseline, ab 30%iger Reduktion wird die Therapie als effektiv deklariert; MHD: Monatliche Kopfschmerztage

Eine hocheffektive Wirkung und somit eine Reduktion von $\geq 70\%$ der MHD im Vergleich zur Baseline wurde von knapp einem Zehntel der Patient*innen erreicht. Dennoch gab es auch Patient*innen bei denen sich keine Besserung oder sogar eine Verschlechterung der MHD zeigte: Bei 17,7% (n = 15) nach dem ersten Monat, 13,5% (n = 10) nach dem zweiten Monat und bei 10,7% (n = 6) nach dem dritten Monat zeigten sich stabile MHD und es gab es keinerlei Veränderung zur Baseline. Eine Zunahme der MHD nach Erenumab Therapie wurde bei 14,1% (n = 12, Monat nach der ersten Dosis), 13,5% (n = 10, Monat nach der zweiten Dosis) und 12,5% (n = 7, Monat nach der dritten Dosis) der Patient*innen nachgewiesen.

Tabelle 13 | Ergebnisse der Entwicklung der Kopfschmerzcharakteristika unter Erenumab Therapie im Gesamtkollektiv

	Baseline	Monat nach 1. Dosis	Baseline	Monat nach 2. Dosis	Baseline	Monat nach 3. Dosis
MHD	17,1 ± 6,9	13,6 ± 8,1	17,6 ± 7	12,8 ± 8,3	18 ± 6,7	13,7 ± 8,1
Reduktion	3,5 ± 5,3		4,8 ± 5,3		4,3 ± 6,6	
n	85		74		56	
p	0,003*		0,003*		0,003*	
d	0,65		0,90		0,65	
MMD	14,2 ± 5,5	9,9 ± 6,2	14,8 ± 6,1	9,9 ± 7	15,1 ± 5,4	11,5 ± 6,7
Reduktion	4,3 ± 5,3		4,9 ± 4,6		3,7 ± 6,1	
n	53		47		29	
p	< 0,001		< 0,001		0,02	
d	0,82		1,06		0,60	
MHI	5,9 ± 2	5 ± 1,9	5,6 ± 1,9	4,7 ± 1,8	6,3 ± 1,8	5 ± 1,8
Reduktion	0,9 ± 1,8		1 ± 2		1,2 ± 2,3	
n	44		34		25	
p	< 0,001		0,004		0,006	
d	0,53		0,49		0,54	
MHDU	8,6 ± 4,3	8,8 ± 4,3	8,6 ± 4,6	8,3 ± 4	10 ± 5,4	8,6 ± 4,6
Reduktion	-0,2 ± 3,4		0,3 ± 3		1,4 ± 3,9	
n	32		27		19	
p	0,354		0,286		0,07	
d	-0,07		0,11		0,35	
MDSH	6,3 ± 5,7	3,3 ± 3,9	6,2 ± 6	3,4 ± 4,3	6,6 ± 5,4	2,8 ± 3,6
Reduktion	3 ± 4,1		2,8 ± 3,8		3,9 ± 4,6	
n	40		33		20	
p	< 0,001		< 0,001		< 0,001	
d	0,74		0,74		0,84	
AMD	11,1 ± 4,7	7 ± 4,3	11,5 ± 5,3	6,6 ± 4	11,5 ± 5,1	6,3 ± 3,1
Reduktion	4,2 ± 4,3		4,9 ± 5		5,2 ± 5	
n	55		46		30	
p	< 0,001		< 0,001		< 0,001	
d	0,97		0,98		1,05	
TriD	9,8 ± 5,8	6,3 ± 5,5	9,6 ± 6,4	5 ± 3,7	9,5 ± 5,9	5 ± 2,9
Reduktion	3,5 ± 4,1		4,5 ± 5,7		4,4 ± 4,3	
n	57		51		35	
p-Wert	< 0,001		< 0,001		< 0,001	
d	0,86		0,79		1,02	

MHD: Monatliche Kopfschmerztage; MMD: Monatliche Migränetage; MHI: Monatliche Kopfschmerzintensität; MHDU: Monatliche Kopfschmerzdauer; MDSH: Monatliche schwere Kopfschmerztage; AMD: Monatliche Tage mit Akutmedikation; TriD: Monatliche Tage mit Triptangebrauch; n: Fallzahl; p: p-Wert – Signifikanzniveau < 0,05; d: Effektstärke; *: Bonferroni Korrektur erfolgt; Datenangabe erfolgte als Mittelwert ± Standardabweichung, auf eine Nachkommastelle gerundet

Wie im Ergebniskapitel 3.2.6.1. Erenumab Dosierung dargestellt, wechselten einige Patient*innen die Dosierung im Verlauf des Erhebungszeitraumes. Die Patient*innen, die bei der 70mg Dosierung blieben, hatten im Vergleich zu den Patient*innen mit Dosiserhöhung eine größere Reduktion der MHD: Patient*innen mit einer kontinuierlichen 70mg Dosis erreichten Reduktionen der MHD von 24,8% ± 40,5 (n = 60) nach erster Dosis, 37,2% ± 32,6 (n = 49) nach zweiter Dosis, 28,4% ± 48,6 (n = 32) nach dritter Dosis. Im Vergleich dazu erreichten die Patient*innen mit Dosiserhöhung Reduktionen von 9,9% ± 30,9 (n = 25), 13,0% ± 32,1 (n = 25), 16,0% ± 36,6 (n = 24) zu den drei untersuchten Zeitpunkten nach der ersten Dosis, nach der zweiten Dosis und nach der dritten Dosis.

3.3.1.2. Auswertung der sekundären Endpunkte

Die weiteren Ergebnisse bezüglich der Entwicklung der MMD, MHI, MHDU, MDSH, AMD und TriD sind in Tabelle 13 aufgelistet.

Nach der ersten und zweiten Dosis Erenumab konnte eine nach Cohen als höchsteffektiv interpretierte Reduktion der MMD erreicht werden (nach erster Dosis $t(52) = 6$, $p < 0,001$, $d = 0,82$; nach zweiter Dosis $t(46) = 7,3$; $p < 0,001$, $d = 1,06$). Die MMD wurden in beiden Fällen über 30% reduziert. Bei der dritten Dosis wurden 24,2% Reduktion im Vergleich zur Baseline erreicht.

Bei den Parametern MDSH, AMD und TriD konnte bei jeder Messung eine durchschnittliche Reduktion von über 30% verzeichnet wurden, wonach die Therapie mit Erenumab bezüglich dieser Faktoren als effektiv gewertet werden kann. Die höchste Reduktion wurde nach der dritten Erenumab Dosis beim Parameter MDSH im Vergleich zur Baseline erreicht und beträgt 58,3%.

Im Gegensatz dazu konnte bei den Parametern MHI und der MHDU keine Reduktion von über 30% verzeichnet werden, und der Effekt nach Cohen variiert zwischen keinem Effekt bis zu einem mittleren Effekt.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass es bei fast allen Werten, außer der MHDU und der MHI nach zweiter Dosis, eine Reduktion der Kopfschmerzcharakteristika durch die Erenumab Therapie gab, die nach Cohen einem mittleren oder einem hohen Effekt zugeordnet werden kann.

3.3.1.3. Auswertung der MIDAS Fragebögen

Wie in Abbildung 1 dargestellt, wurden zu fünf Zeitpunkten die MIDAS Fragebögen erhoben. Bei Erstvorstellung in dem Kopfschmerzzentrum Gendolla hatten 92,2% der Patient*innen (n = 47 von 51), die einen MIDAS Fragebogen abgegeben hatten, einen

Punktwert, der einem Schweregrad der Beeinträchtigung von IV entspricht. Dies entspricht dem höchsten Grad und einer schweren Beeinträchtigung durch die Migräne.

Nach der Erenumab Therapie hatten 73,7% (n = 14 von 19) einen Punktwert, der Grad IV der Beeinträchtigung durch die Migräne entspricht.

3.3.1.3.1. Auswertung der Punktwerte

Bei Erstvorstellung im Kopfschmerzzentrum (1.MIDAS) hatten die Patient*innen im Durchschnitt einen MIDAS – Fragebogen Punktwert von $87,7 \pm 71,3$ (n = 46). Vor Erenumab Therapie lag dieser durchschnittlich bei $103,7 \pm 78,8$ (n = 22) und sank nach der Therapie mit Erenumab auf $73,5 \pm 80,8$ (n = 17).

Mittels des abhängigen t-Tests konnte eine Reduktion von 40,2 gezeigt werden ($t(11) = 3,4$, $p = 0,003$, $d = 0,99$). Dieses Ergebnis entspricht einer Reduktion von 37,9% und somit kann die Prophylaxe mit Erenumab nach Tabelle 5 **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** als effektiv bezüglich der Beeinflussung der Beeinträchtigung der Patient*innen durch die Migräne interpretiert werden. Bei der Bewertung der Effektstärke des Ergebnisses nach Cohen lässt sich auf einen großen Effekt schließen (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14 | Auswertung der MIDAS Fragebögen im Gesamtkollektiv – Vergleich der Punktwerte

Paar	n	Punktwerte	Reduktion	p	d
4.MIDAS	12	$106,1 \pm 84,4$	$40,2 \pm 40,7$	0,003	0,99
5.MIDAS		$65,9 \pm 65,8$			

MIDAS: Fragebogen zur Beurteilung der Beeinträchtigung durch die Migräne; n: Fallzahl; p: p-Wert – Signifikanzniveau < 0,05; d: Effektstärke; Datenangabe erfolgt als Mittelwert \pm Standardabweichung, auf eine Nachkommastelle gerundet

3.3.2. Ergebnisse der Subgruppe A: BoNTA-Non-Responder

Dieser Teil der Ergebnisse wurde 2020 bereits publiziert.(157) Wie im Flussdiagramm auf Abbildung 5 ersichtlich, wurden anhand der Einschlusskriterien 139 Patient*innen in der BoNTA-Non-Responder Subgruppe eingeschlossen.

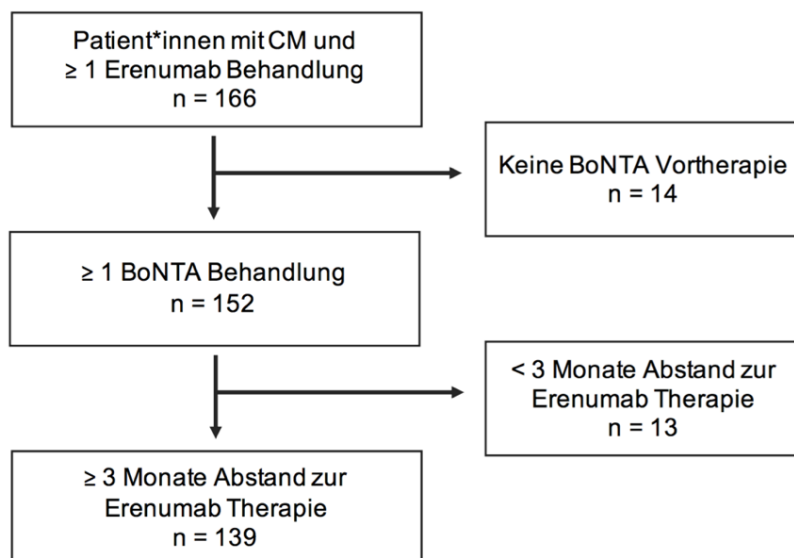


Abbildung 5 | Flussdiagramm zur Dokumentation der Patient*innenrekrutierung der Subgruppe A (BoNTA-Non-Responder) anhand der Ein- und Ausschlusskriterien (Anmerkung: n: Fallzahl, BoNTA: OnabotulinumtoxinA)

3.3.2.1. Entwicklung der Kopfschmerzcharakteristika unter Erenumab Therapie in der Subgruppe A

Die Ergebnisse der Entwicklung der Kopfschmerzparameter zu den vier Untersuchungszeitpunkten in der Subgruppe der BoNTA-Non-Responder sind in Tabelle 15 festgehalten.

Auch in dieser Patient*innengruppe, in der eine Therapie mit BoNTA nicht zum gewünschten Erfolg führte, hat Erenumab zu einer Reduktion der MHD in allen beobachteten Zeiträumen geführt. Die größte Reduktion konnte nach der zweiten Dosis verzeichnet werden, hier konnten die MHD um durchschnittlich $5,3 \pm 5,4$ ($n = 60$) Kopfschmerztage im Monat im Vergleich zur Baseline gesenkt werden ($t(59) = 7,6$, $p < 0,001$, $d = 0,98$), was sich nach Cohen als großer Effekt interpretieren lässt.

Nach der ersten Dosis Erenumab konnten die MHD um durchschnittlich $3,7 \pm 5,5$ ($n = 68$) MHD gesenkt werden ($t(67) = 5,6$, $p < 0,001$, $d = 0,68$), die Analyse des Monats nach der dritten Dosis ergab $4,7 \pm 6$ ($n = 45$) als durchschnittliche Reduktion im Vergleich zur Baseline ($t(44) = 5,9$, $p < 0,001$, $d = 0,79$), was in beiden Fällen einem mittleren Effekt nach Cohen entspricht.

Tabelle 15 | Ergebnisse der Entwicklung der Kopfschmerzcharakteristika unter Erenumab Therapie in der Subgruppe A (BoNTA-Non-Responder)

	Baseline	Monat nach 1. Dosis	Baseline	Monat nach 2. Dosis	Baseline	Monat nach 3. Dosis
MHD	17,7 ± 6,8	14 ± 8,3	18,7 ± 6,9	13,4 ± 8,6	18,6 ± 6,8	13,9 ± 8,5
Reduktion	3,7 ± 5,5		5,3 ± 5,4		4,7 ± 6	
n	68		60		45	
p-Wert	<0,001		<0,001		<0,001	
d	0,68		0,98		0,79	
MMD	14,6 ± 5,3	10,5 ± 6,4	15,3 ± 6	10,4 ± 6,7	15,4 ± 5	10,9 ± 6,4
Reduktion	4 ± 5,6		4,9 ± 4,4		4,5 ± 4,6	
n	43		38		23	
p-Wert	<0,001		<0,001		<0,001	
d	0,73		1,12		0,99	
MHI	6 ± 2	4,9 ± 1,8	5,7 ± 2	4,8 ± 1,9	6,3 ± 2	5,2 ± 2
Reduktion	1,1 ± 2		0,8 ± 2,3		1,1 ± 2,6	
n	33		24		17	
p-Wert	0,002		0,35		0,51	
d	0,55		0,39		0,42	
MHDU	8,4 ± 3,8	9 ± 4,8	8,5 ± 4,2	8,5 ± 4,4	8,6 ± 3,4	8,1 ± 5
Reduktion	-0,6 ± 3,3		-0 ± 2,9		0,5 ± 3,1	
n	23		19		12	
p-Wert	0,178		0,474		0,314	
d	-0,2		-0,15		0,14	
MDSH	6,8 ± 5,8	3,4 ± 4,3	7 ± 6,3	3,7 ± 4,8	7,6 ± 5,4	3,3 ± 4,3
Reduktion	3,3 ± 4,4		3,3 ± 4,2		4,3 ± 4,7	
n	29		23		13	
p-Wert	<0,001		<0,001		0,003	
d	0,76		0,8		0,92	
AMD	11,9 ± 4,6	7 ± 4,4	12,3 ± 5,4	7 ± 4,3	12,8 ± 5	6,6 ± 2,9
Reduktion	4,9 ± 4		5,3 ± 5,2		6,3 ± 4,8	
n	43		35		22	
p-Wert	<0,001		<0,001		<0,001	
d	1,23		1,02		1,30	
TriD	10,7 ± 5,9	6,6 ± 5,7	10,3 ± 6,9	5,1 ± 4	10,3 ± 6,2	5,6 ± 2,8
Reduktion	4,1 ± 4,1		5,2 ± 6,1		4,7 ± 4,6	
n	45		39		27	
p-Wert	<0,001		<0,001		<0,001	
d	1,01		0,85		1,03	

MHD: Monatliche Kopfschmerztage; MMD: Monatliche Migränetage; MHI: Monatliche Kopfschmerzintensität; MHDU: Monatliche Kopfschmerzdauer; MDSH: Monatliche schwere Kopfschmerztage; AMD: Monatliche Tage mit Akutmedikation; TriD: Monatliche Tage mit Triptangebrauch; n: Fallzahl; p: p-Wert – Signifikanzniveau < 0,05; d: Effektstärke; Datenangabe erfolgte als Mittelwert ± Standardabweichung, auf eine Nachkommastelle gerundet; Veröffentlichung in Raffaelli et al.(157)

Zur Beurteilung der Effektivität der Therapie mit Erenumab wurde eine Übersichtstabelle (siehe Tabelle 16) über die Reduktion der MHD in Prozent jeweils im Vergleich von der Baseline zu den Monaten nach den ersten drei Injektionen erstellt: Erenumab führt bei knapp 40% (n = 27) nach der ersten Dosis, bei über 50% (n = 32) nach der zweiten (n = 32) und dritten Dosis (n = 23) zu einer Reduktion der MHD von $\geq 30\%$, was als effektiv zu werten ist. Darüber hinaus konnte bei einigen Patient*innen (nach erster und zweiter Dosis jeweils 10,3%, n = 7; nach dritter Dosis 6,7%, n = 3) eine hocheffektive Reduktion von über 70% des Ausgangswertes erreicht werden.

Tabelle 16 | Beurteilung der Effektivität von Erenumab durch Einteilung der Reduktion der MHD im Vergleich zur Baseline in der Subgruppe A (BoNTA-Non-Responder)

Reduktion der MHD	< 0%		= 0%		< 30%		$\geq 30\%$		$\geq 50\%$		$\geq 70\%$	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Monat nach 1. Dosis	10	14,7	9	13,2	41	60,3	27	39,7	17	25	7	10,3
Monat nach 2. Dosis	6	10	10	16,7	28	46,7	32	53,3	21	35	7	11,7
Monat nach 3. Dosis	5	11,1	6	13,3	22	48,9	23	51,1	14	31,1	3	6,7

MHD: Monatliche Kopfschmerzstage; n: Fallzahl; %: Häufigkeit in %

Die Auswertung der MMD unter Erenumab Therapie zeigte ebenfalls eine Reduktion nach jeder Dosis im Vergleich zur Baseline (nach der ersten Dosis: $t(42) = 4,78$, $p < 0,001$, $d = 0,73$, nach der zweiten Dosis: $t(37) = 6,88$, $p < 0,001$, $d = 1,12$, nach der dritten Dosis: $t(22) = 4,75$, $p = <0,001$, $d = 0,99$). Die Effektstärke dieser Ergebnisse wird als mittlerer, nach der ersten Dosis, und als hoher Effekt bei den beiden weiteren Dosen gewertet.

Auch bei den Kopfschmerzparametern MDSH, AMD und TriD konnte, wie in Tabelle 15 gezeigt, zu allen Zeitpunkten eine Reduktion im Vergleich zur Baseline verzeichnet werden, deren Effektstärke, bis auf die Ergebnisse der MDSH nach erster und zweiter Dosis, als hoher Effekt nach Cohen interpretiert werden kann. Ein Vergleich der MHI nach der zweiten und dritten Dosis zur Baseline, sowie bei dem Vergleich der MHDU zu allen Zeitpunkten, führte im Gegensatz dazu zu keinen, niedrigen und in einem Fall mittleren Effektstärken.

3.3.2.1.1. Auswertung der MIDAS Fragebögen in Subgruppe A

Die Auswertung der MIDAS Fragebögen in der Subgruppe A (siehe Tabelle 17) kommt zu einem ähnlichen Ergebnis, wie bei der Auswertung des Gesamtkollektivs (siehe Tabelle 14).

Anhand eines Vergleichs der erhobenen Punktwerte vor und nach BoNTA Therapie (2. MIDAS vs 3. MIDAS), konnte gezeigt werden, dass BoNTA keine Reduktion des Punktwertes und somit der Beeinträchtigung der Patient*innen erreichen konnte ($t(8) = 0,02$, $p = 0,494$, $d = 0,01$). Das Ergebnis kann bezüglich der Effektstärke nach Cohen als kein Effekt interpretiert werden.

Die mittels des Fragebogens erhobene Beeinträchtigung der Patient*innen durch die Migräne konnte durch die Behandlung mit Erenumab gesenkt werden. Der Vergleich des durchschnittlichen Scores vor und nach Erenumab Therapie (4. MIDAS vs 5. MIDAS) zeigt eine Reduktion von 38,2 Punkten ($t(8) = 3,3$, $p = 0,005$, $d = 1,1$), was einem hohen Effekt nach Cohen und einer Reduktion des Punktwertes von 45% entspricht.

Der durchschnittliche Mittelwert des Punktwertes im MIDAS Fragebogen nach Erenumab Therapie von $61,6 \pm 73,8$ ($n = 14$) liegt jedoch noch deutlich über 20 Punkten, was trotz der großen Reduktion noch immer einer schweren Beeinträchtigung der Patient*innen durch die Migräne entspricht.

Tabelle 17 | Auswertung der MIDAS Fragebögen in Subgruppe A (BoNTA-Non-Responder) – Vergleich der Punktwerte

Paare	n	Punktwerte	Reduktion	p	d
2. MIDAS	9	68,1 ± 39,8	0,2 ± 39,9	0,494	0,006
3. MIDAS		67,9 ± 29,5			
4. MIDAS	9	85 ± 22,2	38,2 ± 34,8	0,005	1,1
5. MIDAS		46,8 ± 35,6			

MIDAS: Fragebogen zur Beurteilung der Beeinträchtigung durch die Migräne; n = Fallzahl, p = p-Wert – Signifikanzniveau < 0,05, d = Effektstärke; Datenangabe erfolgte als Mittelwert ± Standardabweichung, auf eine Nachkommastelle gerundet

3.3.3. Entwicklung der Kopfschmerzcharakteristika unter Erenumab Therapie der Patient*innen mit einer Depression als Vorerkrankung (Subgruppe B)

Von dem Gesamtkollektiv der Patient*innen mit CM und mindestens einer Erenumab Behandlung im Erhebungszeitraum (n = 166) hatten 81 Patient*innen (48,8%) in den Patient*innenverwaltungssystemen den Eintrag einer Depression als Vorerkrankung. Diese Patient*innen wurden somit in der Subgruppe B eingeschlossen. Bei 68 Patient*innen (41,0%) wurde keine Depression eingetragen und bei 17 Patient*innen (10,2%) gab es keine Angaben zu Vorerkrankungen.

Auf der Abbildung 6 ist die Entwicklung der MHD zu allen Erhebungspunkten in den beiden Gruppen Patient*innen ohne Depression (PoD) und Patient*innen mit Depression (PmD) dargestellt. Es sind keine Ausreißer in der Analyse der MHD vorhanden.

Durch die Therapie mit Erenumab wird in beiden Gruppen eine Reduktion erreicht. Werden die Mittelwerte \pm Standardabweichung der MHD der unterschiedlichen Gruppen begutachtet, ergibt sich folgendes Bild: PmD haben einen höheren durchschnittlichen MHD Baselinewert ($19,1 \pm 7,5$; n = 53), als PoD ($16,2 \pm 6$; n = 41). Nach der ersten Dosis ergibt die Analyse der durchschnittlichen MHD in den beiden Gruppen in der PmD Gruppe $15,7 \pm 8,6$ (n = 50), was einer durchschnittlichen Reduktion von 17,8% entspricht und in der PoD Gruppe $11,5 \pm 7,3$ (n = 44) mit einer durchschnittlichen Reduktion von 29,1%.

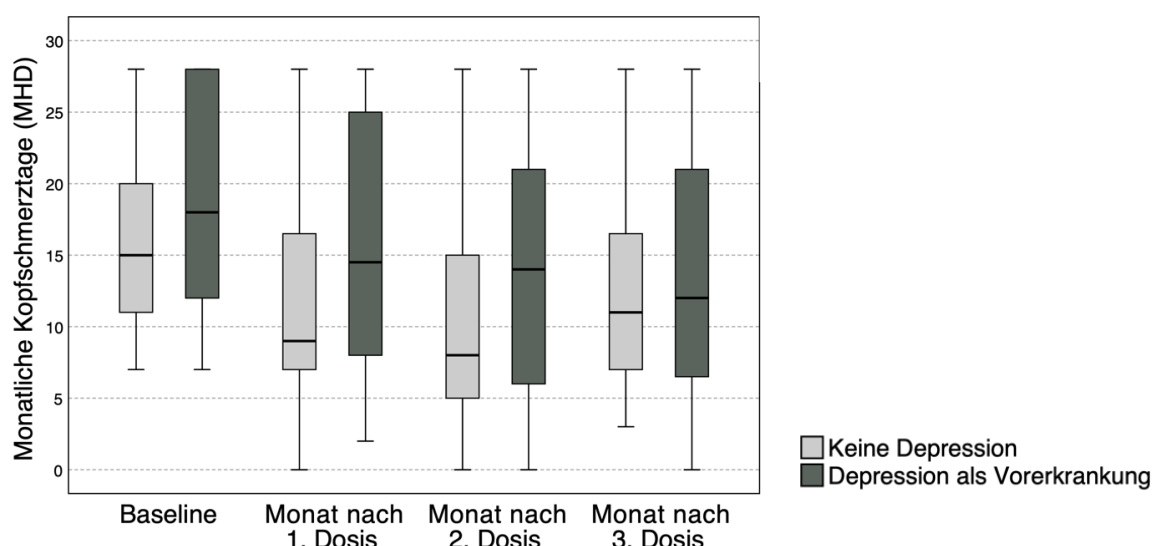


Abbildung 6 | Boxplot zur Entwicklung der monatlichen Kopfschmerztage (MHD) in der Subgruppe B (Patient*innen mit Depression) im Vergleich zu Patient*innen ohne Depression

Bei den darauffolgenden Injektionen wurden die MHD in der PmD Gruppe um 24,7% nach der zweiten und 27,1% nach der dritten Gabe im Vergleich zur Baseline reduziert, während es in der PoD Gruppe zu Reduktionen von 32,3% bzw. 22,7% kam.

Bezüglich der weiteren erhobenen Kopfschmerzcharakteristika wurden weitere Boxplots erstellt (siehe Abbildung 7 und Abbildung 8). In der Auswertung der Parameter MMD, MHI, MHDU, MDSH, AMD und TriD ließen sich zahlreiche Ausreißer finden. Diese wurden auf Plausibilität geprüft. Es handelte sich bei allen Werten um echte Ausreißer, sodass diese im Datensatz belassen wurden.

Im Gegensatz zu den MHD, sind die MMD der PmD im Baselinemonat im Durchschnitt geringer als bei PoD ($13,7 \pm 5,9$; $n = 31$ vs. $14,6 \pm 5,6$; $n = 30$). Jedoch gibt es auch bei dieser Variable Anzeichen für Gruppenunterscheide nach Beginn der Erenumab Therapie: Hervorzuheben ist beispielsweise, dass nach der ersten Dosis Erenumab die durchschnittlichen MMD bei PmD um 19,4% reduziert wurden, während bei PoD sich der Ausgangswert um 44,5% reduzierte.

Insgesamt zeigt sich, dass in dieser deskriptiven Analyse PmD höhere durchschnittliche MHD Werte haben und sich bei der Response auf die Gaben Erenumab bei den Variablen MHD und MMD Anzeichen für Gruppenunterschiede zeigen. Bei den anderen Parametern (MHI, MHDU, AMD, TriD) lassen sich weniger klare Gruppenunterschiede zwischen den PmD und PoD ableiten, was sich auch in der graphischen Darstellung mit den Boxplots zeigt.

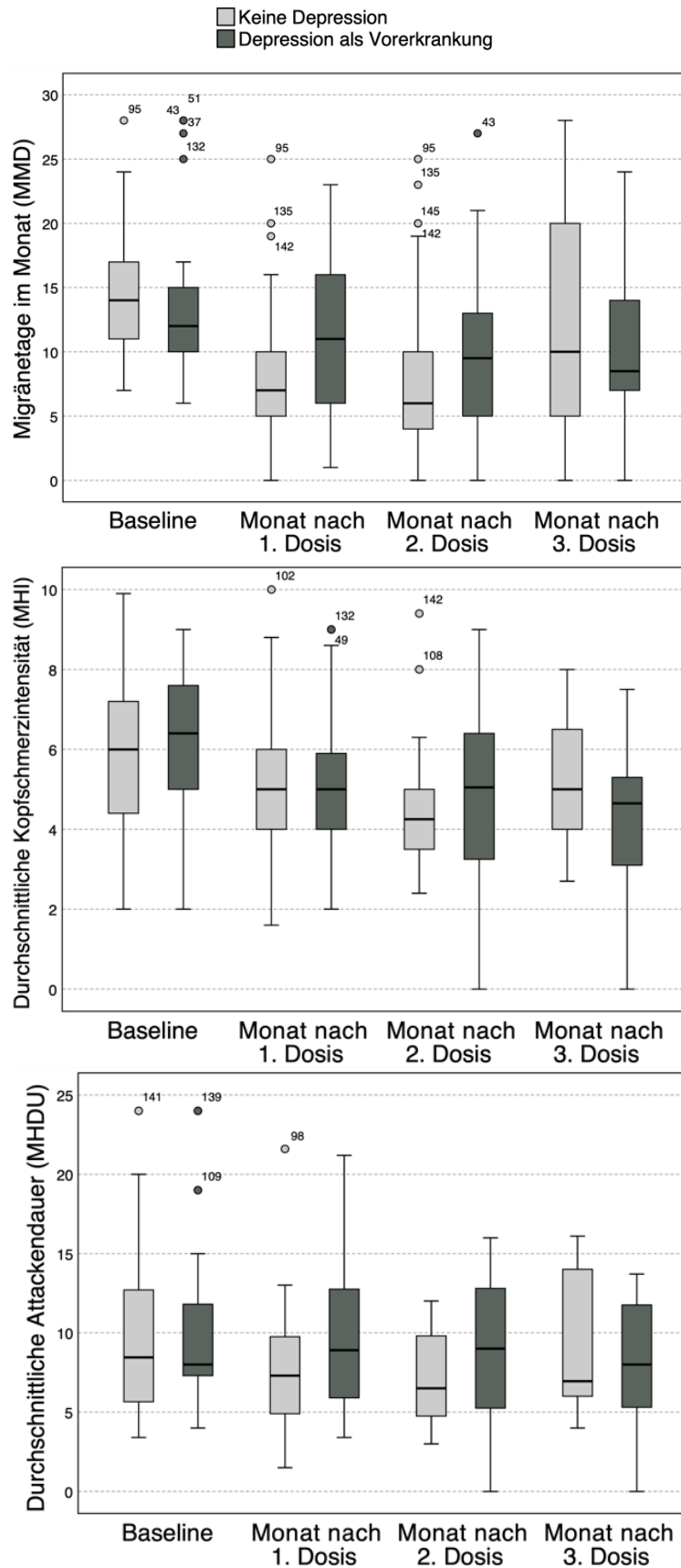


Abbildung 7 | Teil 1: Boxplots zur Entwicklung der weiteren Kopfschmerzcharakteristika zu den vier Erhebungszeitpunkten in der Subgruppe B (Patient*innen mit Depression) im Vergleich zu Patient*innen ohne Depression

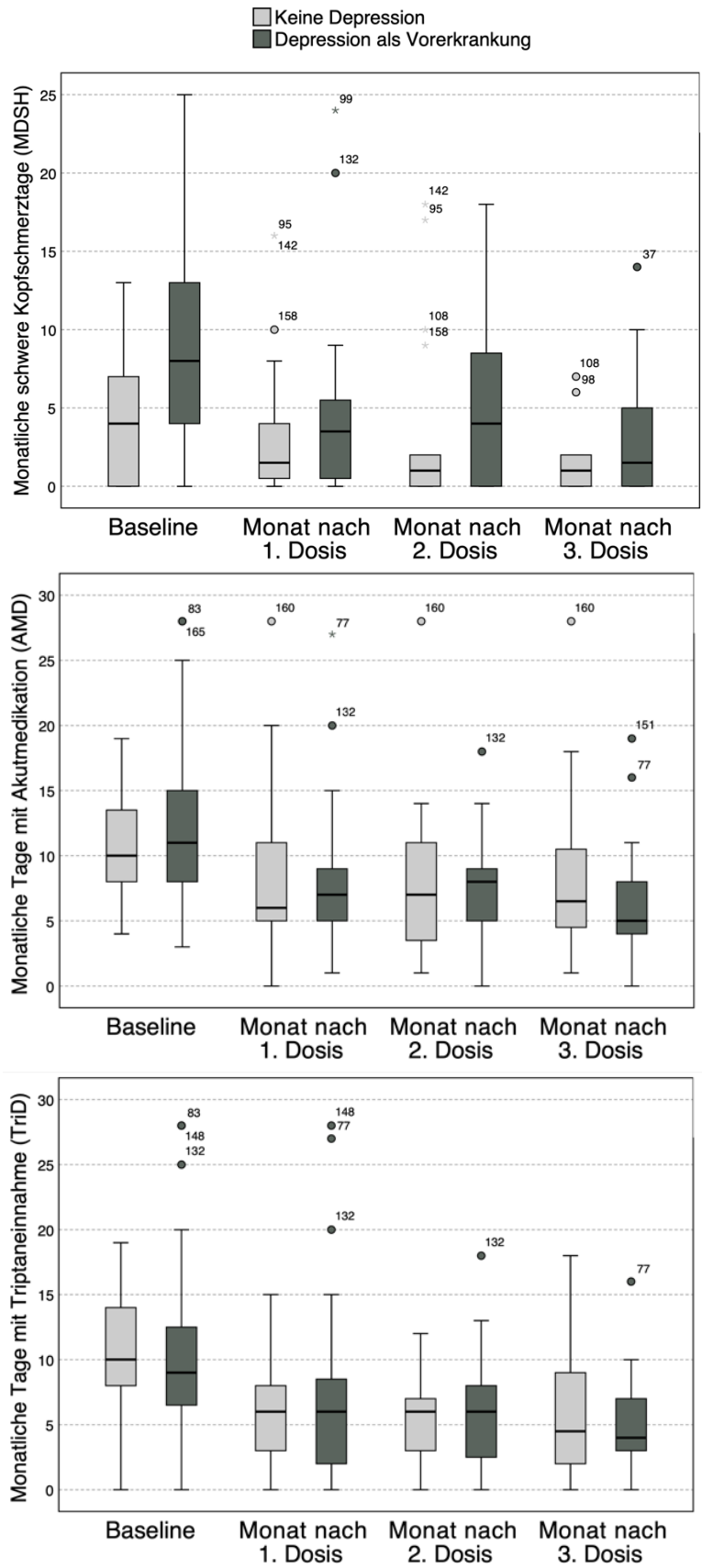


Abbildung 8 | Teil 2: Boxplots zur Entwicklung der weiteren Kopfschmerzcharakteristika zu den vier Erhebungszeitpunkten in der Subgruppe B (Patient*innen mit Depression) im Vergleich zu Patient*innen ohne Depression

3.3.4. Entwicklung der Kopfschmerzcharakteristika unter Erenumab Therapie in der Gruppe der Patienten mit MOH (Subgruppe C)

Bei 34 Patient*innen des Gesamtkollektivs (n = 166) wurde bei der Auswertung der in den Patient*innenverwaltungssystemen angegebenen Vor- oder Begleiterkrankungen ein MOH dokumentiert. Diese wurden in der Subgruppe C eingeschlossen. Bei den anderen Patient*innen wurde entweder kein MOH angegeben (n = 115) oder keine Angabe zu Vor- oder Begleiterkrankungen gemacht (n = 17).

Vergleicht man die durchschnittlichen MHD über die vier Zeitpunkte der Gruppen der Patient*innen mit MOH (PmM) und den Patient*innen ohne MOH (PoM), wie auf Abbildung 9 graphisch dargestellt, wird ersichtlich, dass sich in der Gruppe PoM durchschnittlich niedrigere Baselinewerte ergeben ($17,5 \pm 6,9$; n = 73) als in der Gruppe der PmM ($18,9 \pm 7,1$; n = 21).

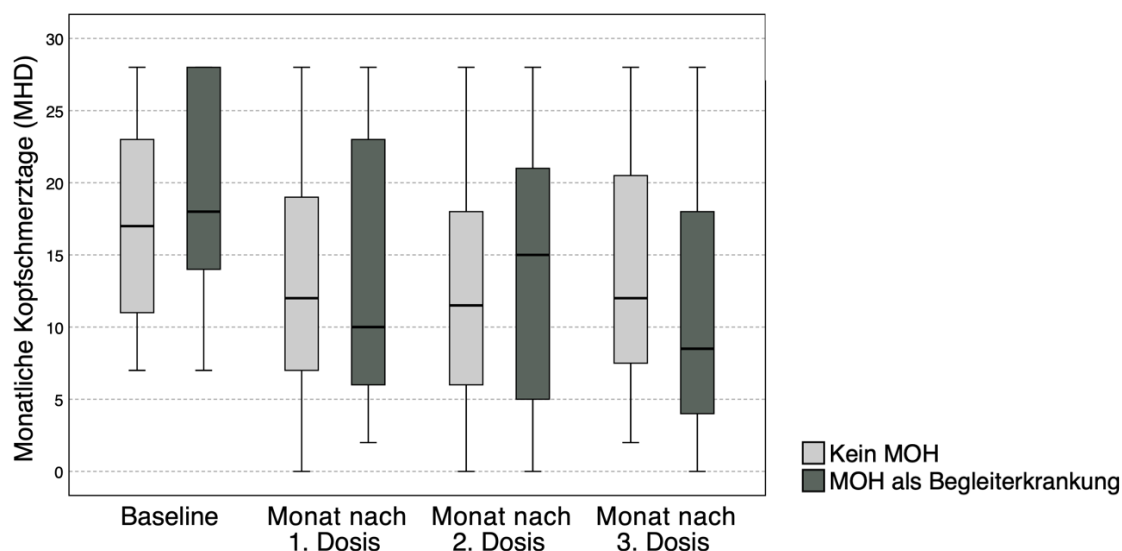


Abbildung 9 | Boxplot zur Entwicklung der monatlichen Kopfschmerztage (MHD) in der Subgruppe C (Patient*innen mit MOH) im Vergleich zu Patient*innen ohne MOH; MOH: Medikamentenübergebrauchskopfschmerz

Jedoch ist die relative Reduktion der MHD nach der ersten Dosis und nach der zweiten Dosis Erenumab in beiden Gruppen sehr ähnlich: Nach der ersten Dosis gab es eine Reduktion um 22,7% (PoM) bzw. 23,1% (PmM), nach der zweiten Dosis um 27,3% (PoM) bzw. um 28,1% (PmM).

In der Tabelle 18 sind die weiteren Kopfschmerzcharakteristika und deren Entwicklung über die vier Erhebungszeitpunkte in beiden Gruppen und die jeweilige Reduktion der Werte im Vergleich zum Baselinewert aufgelistet.

Tabelle 18 | Entwicklung der Kopfschmerzcharakteristika zu den vier Erhebungszeitpunkten in Subgruppe C (Patient*innen mit MOH - PmM) im Vergleich zu Patient*innen ohne MOH (PoM)

	PmM			PoM		
	n	Mittelwert ± SD	Reduktion in %	n	Mittelwert ± SD	Reduktion in %
MMD Baseline	10	13,4 ± 5,9		51	14,3 ± 5,6	
MMD nach 1. Dosis	9	8,8 ± 8,4	34,5	59	9,6 ± 6	33,2
MMD nach 2. Dosis	11	9,3 ± 9	30,8	44	9,6 ± 6,2	33,4
MMD nach 3. Dosis	10	9,5 ± 7,1	29,1	30	11,1 ± 7,2	22,7
MHI Baseline	13	5,5 ± 2		36	6,3 ± 1,9	
MHI nach 1. Dosis	16	4,8 ± 1,6	13,3	42	5,3 ± 2	15,8
MHI nach 2. Dosis	14	3,9 ± 1,8	29,1	27	5,3 ± 1,9	16,1
MHI nach 3. Dosis	10	4 ± 1,9	27,8	23	5,2 ± 1,6	17,9
MHDU Baseline	13	8,1 ± 3		25	10,8 ± 6,2	
MHDU nach 1. Dosis	15	8,2 ± 3,6	-2	27	9,2 ± 5,3	14,6
MHDU nach 2. Dosis	12	8,1 ± 4,3	-0,5	19	8,5 ± 4,1	20,9
MHDU nach 3. Dosis	8	7,8 ± 4,3	3,7	13	8,9 ± 4,5	17,4
MDSH Baseline	13	6,9 ± 5,6		30	6,1 ± 5,7	
MDSH nach 1. Dosis	16	2,6 ± 2,7	61,6	40	4,5 ± 5,7	26,7
MDSH nach 2. Dosis	14	2,4 ± 3,6	65,6	29	5,2 ± 6	14,2
MDSH nach 3. Dosis	10	2,4 ± 3,5	65	21	2,6 ± 3,5	56,8
AMD Baseline	16	11,4 ± 2,8		48	11,5 ± 5,8	
AMD nach 1. Dosis	18	9,6 ± 7,3	16,0	53	7 ± 4,3	39,5
AMD nach 2. Dosis	17	8 ± 6,4	29,7	39	7,3 ± 4	36,9
AMD nach 3. Dosis	14	7,5 ± 7,2	34,1	32	7 ± 4,3	39,1
TriD Baseline	16	8,9 ± 5,4		48	10,5 ± 6,3	
TriD nach 1. Dosis	18	6,1 ± 6,4	32,2	53	6,6 ± 5,4	36,8
TriD nach 2. Dosis	17	5,2 ± 4,1	42,1	43	5,7 ± 3,6	45,5
TriD nach 3. Dosis	13	5,9 ± 4,1	33,8	31	4,7 ± 3,9	54,6

PmM: Patient*innen mit MOH; PoM: Patient*innen ohne MOH; MOH: Medikamentenübergebrauchskopfschmerz; MMD: Monatliche Migränetage; MHI: Monatliche Kopfschmerzintensität; MHDU: Monatliche Kopfschmerzdauer; MDSH: Monatliche schwere Kopfschmerztage; AMD: Monatliche Tage mit Akutmedikation; TriD: Monatliche Tage mit Triptangebrauch, n: Fallzahl; SD: Standardabweichung; Datenangabe erfolgte auf eine Nachkommastelle gerundet

Durch die Erenumab Therapie wurden in beiden Gruppen alle Kopfschmerzparameter, bis auf die MHDU der Gruppe der PmM, reduziert .

Die MMD und die TriD entwickelten sich in beiden Gruppen ähnlich, während die MHI bei den PmM deutlich stärker reduziert wurden. Vergleicht man die Prozentwerte der Reduktion der Parameter fällt auf, dass in der Gruppe PmM größere Reduktionen der MDSH erreicht werden konnten, als in der Gruppe PoM. Im Gegensatz dazu konnten die Parameter AMD und MHDU im direkten Vergleich in der Gruppe der PoM stärker reduziert werden, als in der PmM Gruppe.

Insgesamt lassen sich aus dieser deskriptiven Analyse keine eindeutigen Gruppenunterschiede zwischen PoM und PmM in der Response auf Erenumab und in der Entwicklung der Kopfschmerzparameter erkennen.

4. DISKUSSION

4.1. Zusammenfassung der Hauptergebnisse

In dieser retrospektiven, duozentrischen RWD Studie zeigte Erenumab eine gute Wirksamkeit bei Patient*innen mit therapierefraktärer CM. In allen drei Monaten führte Erenumab zu einer signifikanten Reduktion der Kopfschmerzfrequenz, sowie zu einer effektiven Reduktion der Migränefrequenz, der Anzahl der schweren Kopfschmerztag und der Einnahme von Akutmedikation. Zudem wurde durch die Therapie eine Reduktion des MIDAS Scores und somit der migräneassoziierten Beeinträchtigung erreicht.

Ein Drittel der Patient*innen berichteten von Nebenwirkungen, am häufigsten handelte es sich hierbei um Obstipation, gefolgt von Erkältungssymptomatik. Nur in seltenen Fällen musste die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen unterbrochen werden, was auf eine sehr gute Verträglichkeit von Erenumab hindeutet.

Es zeigten sich Anzeichen dafür, dass Patient*innen mit Depression schlechter auf Erenumab ansprechen. Währenddessen konnten bei Patient*innen mit MOH keine eindeutigen Unterschiede in der Wirksamkeit von Erenumab festgestellt werden.

4.2. Ergebnisse im Kontext der Literatur

Unsere Ergebnisse können zum einen mit den Ergebnissen der randomisiert kontrollierten Studien (RCT), zum anderen aber auch mit anderen RWD Studien verglichen werden.

4.2.1. Vergleich mit den Zulassungsstudien

Es bietet sich der Vergleich mit der Studie von Tepper et al. an, da bei dieser Studie ebenfalls nur Patient*innen mit CM eingeschlossen wurden.(144)

Diese Patient*innen hatten etwas höhere durchschnittliche Baselinewerte (17,9 bei 70mg bzw. 17,8 MMD bei 140mg vs. 15,1 MMD), und es wurde nach dreimonatiger Erenumab Gabe eine knapp doppelt so hohe Reduktion der MMD, im Vergleich zu unserer Studie erreicht (6,6 Tage vs. 3,7 Tage).(144)

Ein Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse sind die unterschiedlichen Einschlusskriterien: In der Studie wurden im Gegensatz zu unserer Patient*innen, die auf mehr als drei präventive Behandlungskategorien nicht ansprachen, ausgeschlossen.(144) Zudem hatte unser Patient*innenkollektiv eine im Durchschnitt über 10 Jahre längere Krankheitsdauer vor dem Therapiebeginn mit Erenumab (32,7 Jahre vs. 20,7 bzw. 21,9 Jahre).(144)

Es erfolgte eine Subgruppenanalyse zu dieser Studie, die sich mit Patient*innen mit CM und vorherigem Therapieversagen, beschäftigt hat.(169) Die Patient*innen wurden in drei Gruppen unterteilt: Keine, ≥ 1 und ≥ 2 erfolglose Vortherapien.(169) Auch in dieser Patient*innenkohorte wurde eine signifikante Reduktion der MMD nach der dritten Gabe Erenumab erreicht: In der Gruppe ≥ 2 erfolglose Vortherapien, welche unserer Kohorte am ähnlichsten ist, konnte eine Reduktion von 2,7 MMD bei 70mg und 4,3 MMD bei 140mg erreicht werden.(169) Dies deckt sich weitgehend mit unseren Ergebnissen (Reduktion von 3,7 MMD).

Die LIBERTY Studie untersuchte zwar Patient*innen mit EM, jedoch hatten diese Patient*innen, wie in unserer Analyse, multiple erfolglose Vortherapien in der Vorgeschichte.(147) Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patient*innen, der eine $\geq 50\%$ ige Reduktion der MMD nach 3. Gaben erreichten: In dieser Studie erreichten diesen 30% (n = 36) der Patient*innen.(147) Zwar schränken die unterschiedlichen Einschlusskriterien die Vergleichbarkeit mit unseren Studienergebnissen ein, aber es lässt sich feststellen, dass es unsere Analyse zu sehr ähnlichen Ergebnissen kam: Eine $\geq 50\%$ ige Reduktion des Baseline MHD Wertes nach der dritten Dosis Erenumab wurde in unserer Analyse von 28,5% (n = 16) der Patient*innen erreicht.

4.2.2. Vergleich mit Real World Data Studien

Die Behandlung mit monoklonalen Antikörpern ist in der klinischen Praxis angekommen und nach der Markteinführung sind in Deutschland die Verordnungszahlen in kürzester Zeit angestiegen.(170)

Die Ergebnisse einiger Studien, die die Erenumab Therapie bei Patient*innen mit CM unter realen Bedingungen untersuchten, sind zum anschaulichen Vergleich in Tabelle 19 dargestellt. Die meisten Studien hatten ein prospektives Studiendesign, außer eine deutsche und eine amerikanische Vergleichsstudie, die wie diese Studie retrospektiv durchgeführt wurden.(171, 172) Fünf der sieben dargestellten Studien wurden in Europa durchgeführt.

Hervorzuheben ist, dass die beiden retrospektiven Studien zu ähnlichen Ergebnissen kamen, wie unsere Analyse: Scheffler et al. analysierten in dem westdeutschen Kopfschmerzzentrum an der Universitätsklinik Essen retrospektiv die Daten von Patient*innen mit EM und CM, die über drei Monate mit Erenumab behandelt wurden: Mithilfe der Erenumab Therapie konnten die MHD bei den Patient*innen mit CM von einem durchschnittlichen Ausgangswert von 21,27 auf 15,8 (Reduktion um 5,5 Tage) nach der dritten Dosis gesenkt werden (vgl. in unserer Studie: 18 auf 13,7, Reduktion

um 4,3 Tage).(171) Die 50%ige Reduktionrate der MHD lag bei 32,4%, während diese in unserer Studie von 28,6% der Patient*innen erreicht wurde.(171)

Das Patient*innenkollektiv in dieser Studie ist dem unseren sehr ähnlich. Auch diese Patient*innen hatten, um die Kostenübernahme der Therapie in Deutschland zu gewährleisten, mindestens 6 erfolglose Vortherapien. Zudem besteht ein ähnlicher kultureller Hintergrund: In unserer Analyse wurde die Hälfte der Daten ebenfalls in Essen erhoben.

Auch Faust et al. kamen mit 1034 eingeschlossenen Patient*innen mit CM, wie in der Tabelle 19 dargestellt, zu ähnlichen Ergebnissen wie unsere Analyse.(172) Die untersuchte Patient*innenpopulation ist mit durchschnittlich 5,2 erfolglosen Vorprophylaxen vor Therapiebeginn mit Erenumab auch als therapierefraktär einzustufen.(172) Erwähnenswert ist, dass in dieser großen multizentrischen Studie, die MHD und die MMD nicht einzeln erhoben wurden, sondern aus den in den Akten verfügbaren Informationen abstrahiert und somit zusammengefasst ausgewertet wurden.(172) Auch hier lassen sich die ähnlichen Ergebnisse womöglich dadurch erklären, dass sich das Patient*innenkollektiv bezüglich gewisser Parameter, wie der Geschlechterverteilung, der Häufigkeit von psychischen Komorbiditäten und der Anzahl der erfolglosen Vortherapien, ähnelt.

Die Vergleichbarkeit der Angaben der Anzahl an erfolglosen Vorprophylaxen der RWD Studien ist eingeschränkt, da keine einheitliche Vorgehensweise zur Erhebung der Anzahl der Vorprophylaxen gewählt wurde: Bei einigen wird die genaue Vorgehensweise der Erhebung dieses Parameters nicht beschrieben, wie bei Faust et al. Einige Autor*innen schließen nur eine Auswahl der Medikamentenklassen erster Wahl in die Auswertung ein, wie in unserer Analyse, während andere Autor*innen weitaus mehr Klassen und Präparate in die Auswertung aufnehmen, wie beispielsweise bei Lambru et al., die auf eine sehr hohe Anzahl an durchschnittlichen erfolglosen Vortherapien ($8,4 \pm 3,6$) kommen.(157, 172, 173) Hierdurch ist die Einschätzbarkeit des Einflusses dieses Faktors, bei unterschiedlicher Wahl der Methoden, stark eingeschränkt.

Schoenen et al. verzeichneten etwas stärkere Reduktionen der Parameter im Vergleich zu unserer Analyse. Mutmaßlich ist dies dadurch erklärbar, dass von Beginn an bei allen Patient*innen die höhere 140mg Dosierung verwendet wurde.(174)

Tabelle 19 | Zusammenfassung der Real World Data - Vergleichsstudien

Autor*in Publikationsdatum Land	Studienart	Fallzahl	Studienkohorte	Therapieregime	Ergebnisse (nur CM)					
					Baseline	Nach 3. Gabe	Reduktion	Responderrate nach der 3. Gabe ≥ 30% / ≥ 50% / ≥ 75%		
Lambru et al. (173) 01.06.2020 Großbritannien	Prospektive, monozentrische BS	n = 162	CM, mit und ohne MOH, ≥ 3 erfolglose Vortherapien	6m Erenumab; 3m 70mg, dann ggf. Dosiserhöhung	MHD	23,4	17,1	6,3	- / - / -	
					MMD	19,7	13,7	6	49% / 35% / 13%	
Russo et al. (175) 09.06.2020 Italien	Prospektive, monozentrische BS	n = 70	CM, ≥ 4 erfolglose Vortherapien	6m Erenumab; 3m 70mg, dann ggf. Dosiserhöhung	MHD	21,1	11,4	9,4	70% / 53% / 18%	
					MHI	8,6	8,1	0,5	- / - / -	
					MIDAS	108,1	54,5	53,6	- / - / -	
Scheffler et al. (171) 03.07.2020 Deutschland	Retrospektive, monozentrische BS	n = 100, CM = 74	EM und CM, ≥ 5 bzw 6 erfolglose Vortherapien	3m Erenumab; 70mg	MHD	21,27	15,8	5,47	- / 32,4% / -	
					MMD	15,69	10,97	4,72	- / 41,9% / -	
					AMD	11,62	8,86	2,76	- / 27% / -	
Cheng et al. (176) 29.09.2020 Australien	Prospektive, multizentrische BS	n = 170	CM, mit und ohne MOH	3 bis 6m Erenumab; 70mg oder 140mg	MHD	25	16,6	8,4	- / - / -	
					MMD	20,4	10,7	9,7	- / 58,8% / -	
					TriD	9	4,9	4,1	- / - / -	
Barbanti et al. (177) 18.12.2020 Italien	Prospektive, multizentrische BS	n = 372, CM = 269	HF-EM oder CM, mit oder ohne MOH, ≥ 3 erfolglose Vortherapien	6 bis 12m Erenumab, je nach Response; 70mg	MHD	20,3	10,9	9,3	- / 55,5% / 22,4%	
					MHI	7,6	5,9	1,7	- / - / -	
					AMD	20	8	12	- / - / -	
Faust et al. (172) 15.04.2021 USA	Retrospektive, multizentrische BS	n = 1034	CM	Mind. 3m Erenumab; 70mg oder 140mg	MHD/MMD	18,3	12,7	5,6	- / 35% / -	
					MH DU	17,3	12,1	5,1	- / - / -	
					MIDAS	34,5	27,6	6,9	- / - / -	
Schoenen et al. (174) 10.12.2021 Belgien	Prospektive, monozentrische BS	n = 156, CM = 76	EM oder CM, ≥ 2 erfolglose Vortherapien	12m Erenumab; 140mg	MHD	22	14,2	7,8	60% / 43% / -	
					AMD	15,4	9,1	6,3	- / - / -	

BS: Beobachtungsstudie; CM: Chronische Migräne; EM: Episodische Migräne; HF-EM: Hochfrequente episodische Migräne; MOH: Medikamentenübergebrauchskopfschmerz; m: Monate; MHD: Monatliche Kopfschmerzstage; MMD: Monatliche Migränetage; MHI: Durchschnittliche monatliche Kopfschmerzintensität; MIDAS: Migraine disability assessment score; MH DU: Durchschnittliche monatliche Kopfschmerzdauer; AMD: Monatliche Tage mit Akutmedikation; TriD: Monatliche Tage mit Triptangebrauch

Aus den Studienergebnissen der RCT Studie STRIVE ist ableitbar, dass bei Patient*innen mit EM die Therapie mit 140mg Erenumab zu einer größeren Reduktion der MMD führt, als die 70mg Dosierung.(145) Mehrere RWD Studienergebnisse suggerieren nun zudem, dass dies auch auf Patient*innen mit schwer behandelbarer CM zutrifft und eine höhere Dosis Erenumab auch eine größere und nachhaltigere Wirksamkeit bietet.(155, 173, 175) Bei Patient*innen mit erfolglosen Vortherapien sollte demnach die höhere Dosierung bevorzugt gegeben werden.(178)

In unserer Analyse wurde jedoch gezeigt, dass die Patient*innen, die bei der 70mg Dosierung blieben, einen besseren Therapieeffekt erzielen konnten, als die Patient*innen bei denen die Dosis erhöht wurde. Allerdings ist eine Verzerrung der Ergebnisse denkbar, da nur bei Patient*innen, bei denen nach den ersten Dosierungen kein messbarer oder kein ausreichender Therapieerfolg feststellbar war, im Gespräch mit den Behandelnden ein Dosiswechsel angestrebt wurde.

Den oben genannten Studien stehen vor allem die RWD Analysen aus Australien und Italien gegenüber, bei denen wesentlich stärkere Reduktionen durch die Therapie mit Erenumab und Responderraten der MHD und AMD verzeichnet wurden als in unserer Studie:

Bei der ersten aufgeführten italienischen Studie von Russo et al. konnte im Vergleich zu unserer Analyse eine über doppelt so große durchschnittliche Reduktion der MHD der Baseline zu den MHD nach der dritten Gabe Erenumab erzielt werden.(175) Auch bei der Anzahl der Patient*innen, die nach der dritten Gabe Erenumab eine $\geq 30\%$ Reduktion der MHD erreichten, wurden eindeutig höhere Zahlen verzeichnet (70%, n = 49 vs. 48,2%, n = 27).(175)

Möglicherweise kommen diese Unterschiede dadurch zustande, dass verhältnismäßig viele Patient*innen während des Erhebungszeitraumes (57%, n = 40) parallel andere Prophylaxen einnahmen. Vergleichend dazu waren es bei unserer Studie nur 16,9% der Patient*innen (n = 28). Eine kanadischen Studie untersuchte die Wirksamkeit von Erenumab als Monotherapie im Vergleich zur Anwendung als Begleittherapie zu einer bereits bestehenden Prophylaxe bei Patient*innen mit CM und kam zu dem Schluss, dass Erenumab zusätzlich zu einer anderen Prophylaxe effektiver ist als alleine.(156) Die besten Ergebnisse wurden erreicht, als BoNTA und Erenumab kombiniert gegeben wurden.(156)

Auch bei den beiden anderen Studien, der zweiten italienischen und der australischen Studie, bei denen ebenfalls über doppelt so hohe Reduktionen im Vergleich zu unserer

Studie erreicht wurden, ist dieser Einflussfaktor denkbar.(176, 177) Bei Barbanti et al. nahmen 55,4% (n = 149) parallel andere Prophylaxen während des Erhebungszeitraumes ein.(177) Bei Cheng et al. wurden knapp 25% (n = 42) der Patient*innen parallel zu Erenumab mit BoNTA therapiert.(176)

Die unterschiedlichen Ergebnisse könnten mutmaßlich auch dadurch beeinflusst sein, dass es in unterschiedlichen Kulturen und Ethnien unterschiedliche Schmerzwahrnehmung, Schmerztoleranz, andere Schmerzäußerungen und Verhaltensweisen von Schmerzpatient*innen gibt.(179, 180)

4.2.3. Auswertung der MIDAS Fragebögen

Unsere Analysen bezüglich der Entwicklung des MIDAS Scores zeigen eine eindeutige Verbesserung durch die Behandlung mit Erenumab, jedoch fällt das durchschnittliche Punktwertergebnis noch immer in die Kategorie Grad IV, was einer schweren Beeinträchtigung durch die Migräne entspricht.

Unsere Ergebnisse lassen sich mit den Studien von Russo et al. und Faust et al. vergleichen, da auch hier die Entwicklung des MIDAS Scores unter Erenumab untersucht wurde.(172, 175) In unserer Analyse wurde der letzte eingetragene MIDAS Fragebogen im Erhebungszeitraum verwendet, unabhängig davon, wie viele Gaben Erenumab der*die Patient*in hatte, während bei Russo et al. die MIDAS Fragebögen standardisiert nach der dritten Gabe erhoben wurden. Dennoch sind die Ergebnisse sehr ähnlich: Der Baselinewert von Russo et al. lag bei $108,1 \pm 11,4$ (vgl. $106,1 \pm 84,4$ in dieser Analyse) und wurde nach den drei Gaben auf $54,5 \pm 11,4$ reduziert (vgl. $65,9 \pm 65,8$). (175) Im Gegensatz dazu kamen Faust et al. in ihrer Studie auf sehr viel geringere Reduktionen.(172) Die geringeren Ausgangswerte spiegeln jedoch wider, dass es sich bei der Patient*innenpopulation um eine weniger beeinträchtigte handelt, als in unserer Kohorte. Aber auch in anderen Studien konnte gezeigt werden, dass die Erenumab Therapie signifikant die Beeinträchtigung durch die Migräne senkt.(155, 181) Dies zeigt, was für eine vielversprechende Rolle Erenumab auch in der Therapie von Patient*innen mit refraktären Therapieverläufen spielt.

4.2.4. Subgruppenanalysen

4.2.4.1. Subgruppe A: BoNTA-non-Responder

Auch in der Subgruppe der BoNTA-non-Responder kam es zu eindeutigen Verbesserungen durch die Therapie mit Erenumab.

In der oben beschriebenen süditalienischen Studie wurde ebenfalls eine zweite Analyse mit einer Untergruppe von Patient*innen durchgeführt, die wie bei unserer Subgruppe A eine erfolglose BoNTA-Therapie in der Vorgeschichte hatten.(175) 56% der Patient*innen (n = 30) hatten eine $\geq 30\%$ ige Reduktion der MHD nach der sechsten Erenumab Gabe.(175) Da unsere Analyse nur bis zur dritten Erenumabgabe erfolgte, lassen sich die Ergebnisse nur schwer vergleichen. Jedoch lässt sich sagen, dass bei unserer Kohorte ähnliche Ergebnisse schon nach der dritten Dosis (51,1%, n = 23) erreicht wurden.

Ornello et al. machten in ihrer Studie ebenfalls eine Subgruppenanalyse zu BoNTA-non-Respondern. Nach der Drittgabe Erenumab hatten 56,8% der eingeschlossenen Patient*innen (n = 44) eine $\geq 30\%$ ige Reduktion der MMD erreicht.(155) In unserer Studie wurden die MHD zur Berechnung der Responderraten verwendet, was die Vergleichbarkeit mit diesen Studienergebnissen erschwert. Nichtsdestotrotz wurden bezüglich der Reduktion der MHD nach der dritten Gabe Erenumab, sehr ähnliche Ergebnisse in unserer Subgruppenanalyse erreicht: Bei 51,1% (n = 23) der Patient*innen wurden die MHD um $\geq 30\%$ nach 3. Gabe reduziert. Bei Patient*innen mit CM stimmen laut klinischer Erfahrung die Kopfschmerzstage oft mit den Migränetagen überein, und ein Rückgang der MHD entspricht weitgehend einem Rückgang der MMD.(157)

Talbot et al. kamen auch zu dem Schluss, dass die Medikation mit Erenumab über 9 Monate bei schwer behandelbarer CM mit erfolgloser BoNTA Vortherapie signifikant die Kopfschmerzen, den Medikamentengebrauch und die Lebensqualität verbessert.(182) In dieser Analyse wurde ein eigenes Ampelbewertungssystem zur Einstufung der Kopfschmerzen (Rot: Kopfschmerzstage, die die täglichen Aktivitäten beeinträchtigen; Gelb: Kopfschmerzstage, die die Patient*innen nicht einschränken; Grün: Kopfschmerzfrie Tage) entwickelt.(182) Bei diesem Bewertungssystem rückt so im Gegensatz zu anderen RWD Analysen der wichtige Aspekt der Beeinträchtigung der Patient*innen in den Vordergrund, jedoch wird durch individuelle Bewertung die Vergleichbarkeit mit anderen Analysen erschwert. Die Anzahl an durchschnittlichen kopfschmerzfrieen Tagen steigerte sich von 3,6 als Ausgangswert um 6 Tage nach drei Monaten.(182) Dieser Wert lässt sich am ehesten mit der Reduktion der MHD, der in unserer Analyse 4,7 Tagen entspricht, vergleichen. Dementsprechend zeigen die Ergebnisse von Talbot et al. etwas stärkere Verbesserungen als unsere Analyse. Die durchschnittlichen Migränejahre vor Erenumab waren bei Talbot et al. um einiges

geringer als in unserer Analyse (19,6 vs. 32,7 Jahre), was gegebenenfalls die leichten Unterschiede begünstigt hat.

In dieser Analyse wurden in der Subgruppe A Patient*innen ausgeschlossen, die parallel zur Behandlung weiterhin eine BoNTA Therapie erhielten, da in unserem Fall nur BoNTA-non-Responder untersucht werden sollten. Der Abstand zur BoNTA Therapie sollte über drei Monate betragen, damit sich potentielle Therapieeffekte von der BoNTA Behandlung und der Erenumab Behandlung nicht überlappen.

Auf Basis von indirekten präklinischen Hinweisen wird beiden Medikamenten ein synergistischer Effekt zugeschrieben, da CGRP(-Rezeptor) Antikörper vor allem die Aktivierung von A δ Fasern verhindern und BoNTA die Aktivierung von C-Fasern.(183) Wie oben bereits angedeutet, weisen nun im Verlauf einige Studien in die Richtung, dass eine Kombinationstherapie mit beiden, BoNTA und CGRP(-Rezeptor) Antikörper, bessere Ergebnisse liefert, als eine Monotherapie.(156, 184) Zu diesem Schluss kamen beispielsweise Blumenfeld et al. in ihrer retrospektiven Analyse: Die 6 - 12 monatige Kombinationstherapie mit CGRP(-Rezeptor) Antikörper und BoNTA wies eine gute Verträglichkeit auf und konnte die MHD zu allen untersuchten Zeitpunkten signifikant senken, im Durchschnitt um 3,5 - 4 Kopfschmerztage, im Vergleich zur Baseline, bei der nur mit BoNTA therapiert wurde.(185) Laut einer amerikanischen Fallserie deuten erste Ergebnisse darauf hin, dass sogar Patient*innen, die im Vorhinein nur teilweise oder schlecht auf BoNTA ansprachen, von der Kombinationstherapie mit BoNTA und CGRP(-Rezeptor) Antikörpern profitieren könnten.(186) Insbesondere wegen des hohen Placeboeffekts von Injektionen sind weitere placebokontrollierte doppelblinde Studien nötig, um diese Ergebnisse zu untermauern.(187)

4.2.4.2. Subgruppe B: Patient*innen mit Depression

Migränepatient*innen mit Depression sind weniger zufrieden mit ihrer Akutmedikation und berichten häufiger über schlechte Verträglichkeit und geringere Symptombesserung als die Vergleichsgruppe ohne Depression.(188) Aus diesem Grund liegt die Frage nahe, ob eine Depression den Therapieeffekt von Erenumab bei Patient*innen mit CM beeinflusst. Nur wenige Studien haben sich bislang mit dieser Fragestellung beschäftigt.

In dieser rein deskriptiven Subgruppenanalyse, die retrospektiv durchgeführt wurde, ließen sich Anzeichen dafür finden, dass Patient*innen mit Depression und CM höhere durchschnittliche MHD Ausgangswerte haben und die relative Reduktion der MHD von

Baseline zu den Monaten nach den ersten beiden Gaben Erenumab geringer ausfällt, als bei Patient*innen ohne Depression.

Die erste Studie, die spezifisch den Effekt von psychologischen Aspekten auf die Effektivität der CGRP-Rezeptor Antikörpertherapie bei Patient*innen mit EM oder CM analysiert hat, kam zu dem Ergebnis, dass die psychologischen Eigenschaften der Migränepatient*innen den Effekt von Erenumab nicht beeinflussen.(189) Die psychologischen Eigenschaften wurden mittels Fragebogen erhoben und im Anschluss wurde analysiert, ob diese sich bei Respondern ($\geq 50\%$ ige Reduktion der MMD nach dreimonatiger Gabe) und Non-Respondern unterscheiden.(189)

Dieser Untersuchung steht eine Studie von Bottiroli et al. gegenüber, deren Untersuchungskohorte ($n = 75$) der unseren ähnlicher war, da der Effekt einer einjährigen Therapie mit Erenumab nur bei Patient*innen mit CM untersucht wurden, die im Vorhinein mindestens drei erfolglose Vortherapien hatten.(190) Ziel der Analyse war ebenfalls psychologische Prädiktoren für das Ergebnis der Behandlung mit Erenumab zu untersuchen.(190) Die Patient*innen wurden vor der ersten Gabe mittels des strukturierten klinischen Interviews für DSM-5-Störungen psychologisch evaluiert.(190) Die Autor*innen kamen zu dem Schluss, dass aktuell belastende Ereignisse mit schwerwiegenden Auswirkungen und zusätzliches Vorhandensein einer Angststörung negative Prädiktoren für das Behandlungsergebnis sind.(190)

Auch bei Salem-Abdou et al. zeigte sich in einer Subanalyse von Patient*innen mit Depression ein Trend zu einem geringeren Behandlungserfolg mit Erenumab, der jedoch nicht signifikant war.(191) Barbanti et al. konnten nachweisen, dass die Ansprechrate bei Erenumab Therapie bei Vorhandensein psychiatrischer Komorbiditäten signifikant negativ beeinflusst wird.(177)

In einer Subgruppenanalyse einer randomisierten placebokontrollierten Phase 3 Studie wurde die Wirksamkeit von Fremanezumab bei Patient*innen mit CM und einer komorbiden (mittel)schweren Depression untersucht: In dieser Studie konnte der CGRP-Antikörper Fremanezumab auch bei diesem Patient*innenkollektiv im Vergleich zu Placebo wirksam die Kopfschmerztage reduzieren.(192) Jedoch wurde hier kein direkter Vergleich zwischen Patient*innen mit Depressionen und denen ohne eine depressive Begleiterkrankung angestellt.

Weitere größer angelegte Studien sind nötig um den Effekt einer depressiven Begleiterkrankung auf das Behandlungsergebnis mit Erenumab zu evaluieren.

Die Ermittlung von solchen Risikofaktoren, die den Therapieeffekt beeinflussen, ist höchst relevant und erleichtert es in Zukunft im klinischen Alltag die Patient*innen zu bestimmen, die mit besonderer Aufmerksamkeit behandelt werden müssen. Zudem ist eine frühzeitige Erkennung und Behandlung von Depressionen ab Erkrankungsbeginn generell empfehlenswert, da eine Depression auch als Risikofaktor für eine Transformation einer EM in eine CM angesehen wird.(24)

4.2.4.3. Subgruppe C: Patient*innen mit MOH

Diese deskriptive Subgruppenanalyse zur Entwicklung der klinischen Kopfschmerzparameter unter Erenumab Therapie bei Patient*innen mit und ohne MOH ergab keinen Hinweis auf Unterschiede in diesen Gruppen. Die Stichprobengröße war jedoch sehr klein.

Eine Subgruppenanalyse einer randomisierten placebokontrollierten Studie mit größerer Stichprobe (n = 274) untersuchte ebenfalls den Effekt von Erenumab bei Patient*innen mit CM und MOH und kam zu demselben Ergebnis: Bezüglich der Therapieeffekte von Erenumab konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit MOH und ohne MOH nachgewiesen werden.(193) Auch Lambru et al. untersuchten diese Untergruppe und kamen ebenfalls zu diesem Ergebnis, zudem hat Erenumab bei einem bedeutsamen Anteil der Patient*innen zu einer dauerhaften Auflösung des MOH geführt.(173)

Die Therapie eines MOH umschließt unterschiedliche Schwerpunkte, wie beispielsweise die Patient*innenedukation, Medikamentenentzug und Etablierung einer wirksamen Prophylaxe, sowie verhaltenstherapeutische Ansätze.(36)

Typischerweise handelt es sich um komplexe Patient*innen und um eine schwer therapierbare Erkrankung - umso wertvoller sind die Therapieerfolge mit CGRP(-Rezeptor) Antikörpern, wodurch sich nun neue Optionen auch für jene Patient*innen entwickeln, bei denen beispielsweise ein Medikamentenentzug zu keinem Erfolg geführt hat.(36, 173)

4.2.5. Verträglichkeit und Sicherheitsprofil von Erenumab

In unserer Analyse kam es nur selten zu Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen (6,0%, n = 10). Jedoch liegt dieser Prozentsatz höher, als in den Zulassungsstudien - dort kam es bei weniger als 2% der Patient*innen zu einem Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen.(149)

Auch in der Subgruppenanalyse der randomisierten placebokontrollierten Phase 2 Studie zu Erenumab mit Patient*innen mit CM und vorherigem Therapieversagen -

eine Patient*innenkohorte, die der unseren ähnlicher ist - kam es zu weitaus weniger Therapieabbrüchen: Nur bei zwei Patient*innen wurde die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen beendet.(169)

Jedoch zeigen auch andere reale Datenanalysen zur Anwendung mit Erenumab höhere Raten an Therapieabbrüchen, als die Zulassungsstudien: Bei der oben beschriebenen britischen Studie brachen 12% (n = 19) der eingeschlossenen Patient*innen die Therapie aufgrund von schweren Nebenwirkungen ab.(173) In den meisten Fällen handelte es sich hierbei um schwere Obstipation und sich nach jeder Injektion verschlimmernden kontinuierlichen Kopfschmerz.(173)

In unserer Untersuchung war Obstipation die häufigste dokumentierte Nebenwirkung, 30 der eingeschlossenen Patient*innen (18,0%) berichteten davon.

Dies ist weitaus häufiger, als diese Nebenwirkung in den klinischen randomisierten Studien nachgewiesen wurde.(144, 146) Dennoch gibt es auch weitere reale Datenanalysen, bei denen eine Obstipation deutlich häufiger auftritt: Bei Russo et al. sind 23,9% der 70 eingeschlossenen Patient*innen betroffen, Lambru et al. berichten von 20% (n = 32) und bei Ornello et al. sind es 13,5% (n = 12).(155, 173, 175)

Erklärbar ist dies vermutlich im Rahmen eines „confirmation bias“. Aufgrund der Tatsache, dass eine Obstipation als häufige Nebenwirkung in der Fachinformation verzeichnet ist, erkundigen sich Ärzt*innen auch eher explizit nach dem Auftreten. Außerdem sind bei einer Aufklärung über explizite Nebenwirkungen vor Therapiebeginn beeinflussende Nocebo-Effekte denkbar.(194)

Zudem konnten in allen drei Studien, und auch in unserer Untersuchung, die Patient*innen andere orale Prophylaxen weiterhin einnehmen, weswegen eine Interaktion von Medikamenten (z.B. Antidepressiva wie Amitriptylin) als Ursache für die höheren Raten nicht auszuschließen ist.

Zu den Gründen für einen Therapieabbruch in unserer Analyse gehörten kardiale Ereignisse wie ST-Strecken Senkungen im EKG und Angina Pectoris, dies waren jedoch jeweils Einzelfälle. Ein Zusammenhang mit der Erenumab Therapie ließ sich nicht eruieren. Zwar befindet sich CGRP im Herzen in sensorischen Nervenfasern und um periphere Arterien herum und führt zu einer Vasodilatation, weswegen der Gedankenschritt nahe liegt, dass eine Blockade gegebenenfalls zu Nebenwirkungen führen könnte.(195, 196) Jedoch konnte in einer Studie zur vaskulären Sicherheit von Erenumab in der Migränetherapie gezeigt werden, dass dieses Medikament über einen Zeitraum von 12 Wochen ein mit Placebo vergleichbares vaskuläres

Sicherheitsprofil hat, und keine Korrelation zwischen Erenumab Therapie und vaskulären Ereignissen gefunden werden konnte.(197) In einer doppelblinden, plazebokontrollierten Studie wurde der Einfluss von Erenumab bei einer Patient*innenpopulation mit hohem kardiovaskulärem Risiko untersucht, indem nach einmaliger Gabe von 140mg Erenumab bzw. Placebo ein Belastungstest auf dem Laufband durchgeführt wurde.(198) Erenumab wirkte sich nicht nachteilig auf die Belastungszeit aus, was darauf hindeutet, dass das Medikament die myokardiale Ischämie nicht verschlimmert.(198)

Auch in den bisherigen Langzeitstudien zeigten sich keine Hinweise auf gravierende Nebenwirkungen. Beispielsweise wurde in einer 52-wöchigen offenen Verlängerungsstudie einer 12-wöchigen doppelblinden Studie die langfristige Sicherheit und Verträglichkeit von Erenumab bei Patient*innen mit CM belegt.(199) Die gemeldeten unerwünschten Ereignisse glichen denen der doppelblinden Studie und es wurde keine Zunahme von Nebenwirkungen verzeichnet.(199)

Der bisher längste beobachtete Behandlungszeitraum zur Therapie mit Erenumab umfasst fünf Jahre: In einer multizentrischen Studie mit offener Behandlungsphase, die ebenfalls die Fortsetzung einer 12-wöchigen doppelblinden, plazebokontrollierten Studie war, wurden 383 Patient*innen mit EM eingeschlossen.(200) Auch hier wurden bezüglich der Verträglichkeit keine neuen Sicherheitsbedenken beobachtet: Am häufigsten zeigten sich unerwünschte Nebenwirkungen wie Nasopharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege und Grippe, jedoch gab es keinen Anstieg bei den schweren unerwünschten Ereignissen.(200) Zusammenfassend kamen die Autor*innen zu dem Schluss, dass die Einnahme von Erenumab über die 5 Jahre bei Patient*innen mit EM anhaltend zu einer Verringerung der Migränefrequenz und Verbesserung der Lebensqualität geführt hat.(200) Bislang gibt es noch keine Langzeitstudienresultate aus dem klinischen Alltag.

4.3. Weitere Aspekte im Therapiemanagement mit Erenumab im klinischen Alltag

4.3.1. Prädiktoren für Response

In unserer Untersuchung gab es einen kleinen Anteil von Patient*innen, bei denen Erenumab die MHD nicht senken konnte, oder sich unter der Therapie die Kopfschmerztagelänge sogar vermehrten im Vergleich zu den Ausgangswerten.

Umgekehrt gab es auch Patient*innen, die durch die Therapie eine deutliche Besserung erfahren haben. Ähnliches wurde auch in anderen Studien beschrieben.(155)

Es ergibt sich die Frage, bei welchen Patient*innen Erenumab wirkt und ob es Prädiktoren gibt, anhand von denen das Ansprechen vorhergesagt werden kann.

Die bisherige Literatur liefert Anzeichen für mögliche Prädiktoren: Patient*innen mit einer höheren Anzahl an erfolglosen Vortherapien, höherem Schmerzmittelgebrauch und einer längeren Dauer des MOH profitieren nach den Ergebnissen von Baraldi et al. weniger von der Therapie mit Erenumab.(201) Sie empfehlen bei dieser Subgruppe von Patient*innen eine kritische Bewertung der Fortsetzung der Behandlung nach den ersten Injektionen und eine Eskalation der Therapiedosis, vor allem im Falle einer schlechten Verträglichkeit.(201) Dass mehrere erfolglose Vortherapien einen negativen Prädiktor in der Wirksamkeit der Erenumab Therapie darstellen, wurde auch in weiteren Analysen nachgewiesen, des Weiteren fallen psychiatrische Begleiterkrankungen in diese Gruppe.(202, 203)

Momentan werden in Deutschland jedoch bei gesetzlich versicherten Patient*innen die Kosten der Erenumab Therapie nur übernommen, wenn nachweislich mehrere andere Migräneprophylaxen fehlgeschlagen sind. Die oben beschriebenen Ergebnisse lassen die Frage aufkommen, ob es sinnvoller ist, den Patient*innen die Erenumab Therapie früher zu ermöglichen, wenn mehrere erfolglose Vortherapien die Chancen auf einen Behandlungserfolg reduzieren. In der 2022 veröffentlichten Leitlinie der European Headache Federation wird eine Einstufung der CGRP(-Rezeptor) Antikörper als Erstlinientherapie nun empfohlen.(204)

Zecca et al. kamen zu dem Schluss, dass je niedriger der MIDAS Score und je älter die Patient*innen bei Migränebeginn sind, desto wahrscheinlicher ist eine 75% Response ($\geq 75\%$ Reduktion der MMD) zu erreichen.(203) Dies konnten Russo et al. indirekt bestätigen, da laut ihren Analysen eine kurze Erkrankungsdauer ein Ansprechen auf die Behandlung mit Erenumab wahrscheinlicher macht und somit für einen frühen Einsatz von Erenumab im Krankheitsverlauf der Migränepatient*innen spricht.(175)

Ergebnisse einer kleinen Studie deuten darauf hin, dass ein gutes Ansprechen von Erenumab bei Migränepatient*innen mit einer hohen Suszeptibilität zur Migräneinduktion mit CGRP Infusion verbunden ist.(205) Es liegt der Rückschluss nahe, dass eine Provokation mittels CGRP als Biomarker für das Ansprechen auf die

Behandlung genutzt werden könnte.(205) Jedoch sind weitere größere prospektive Provokationsstudien nötig um eindeutige Aussagen zu treffen.

Bislang gibt es noch keine definitiven validen Prädiktoren. Diese könnten jedoch in Zukunft dafür sorgen, dass geeignete Patient*innen schneller an eine für sie optimale Therapie gelangen, um die bestmögliche Response zu erhalten.

4.3.2. Optimale Therapiedauer und Effekte nach Therapieende

Zudem sind auch einige Fragen im praktischen Behandlungsmanagement, wie beispielsweise die optimale Therapiedauer, bislang noch offen und werden aktuell nur in Richtlinien adressiert: In der AWMF Leitlinie zur Prophylaxe der Migräne mit monoklonalen Antikörpern gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor, wird bislang empfohlen die Therapie mit den Antikörpern nach 6 - 9 Monaten zu unterbrechen, um zu überprüfen, ob die Therapie noch notwendig ist.(148) Auch die Leitlinie der European headache federation, spricht sich bei positiver Wirkung der CGRP(-Rezeptor) Antikörper, in Anlehnung an die Empfehlung für die Dauer von anderen Migräneprophylaxen, zur Evaluation der Therapienotwendigkeit für eine Unterbrechung nach 6 - 12 Monaten aus.(150)

Zunehmende Evidenz aus der klinischen Praxis zeigt jedoch, dass die Migränefrequenz im Auslassversuch ansteigt: Unsere Arbeitsgruppe untersuchte bei Patient*innen, die über 8 Monate eine CGRP(-Rezeptor) Antikörpertherapie erhielten, die Effekte einer Therapieunterbrechung über vier Monate.(206) Die Patient*innen hatten eine EM oder CM und es wurde die Anwendung von drei unterschiedlichen Antikörpern untersucht. In dieser Zeit steigerten sich die MHD, MMD und AMD signifikant .(206) Diese Entwicklung wurde auch in anderen Studien nachgewiesen.(207-209) Auch eine Reduktion der Lebensqualität nach Absetzen der Medikation konnte nachgewiesen werden.(210)

Somit lässt sich schlussfolgern, dass eine Therapieunterbrechung bei Patient*innen, die gut auf die CGRP(-Rezeptor) Antikörper reagiert haben, sorgfältig gemeinsam mit den Patient*innen besprochen werden sollte.(206) Jedoch sollte die Notwendigkeit für eine Prophylaxe in regelmäßigen Abständen überprüft werden.(207)

Es wird empfohlen weitere Studien durchzuführen, die die Ermittlung von Prädiktoren für das längere Ansprechen auf Erenumab zum Ziel haben und somit individuell für jede*n Patienten*in eine optimale Behandlungsdauer festgelegt werden kann.(208)

4.3.3. Kosten-Nutzen-Verhältnis von Erenumab

Bei der Antikörpertherapie handelt es sich um eine verhältnismäßig teure Migräneprophylaxe. Für die Erenumab Therapie werden jährliche Behandlungskosten von ca. 6000 Euro angegeben.(211) Im Vergleich dazu kostet beispielsweise eine Migräneprophylaxe mit Metoprolol über ein Jahr je nach Dosierung zwischen 43 bis 61 Euro, bei Flunarizin handelt es sich um 58 bis 96 Euro.(211) Im Kopfschmerzreport 2020 der Technischen Krankenkasse wird beschrieben, dass im Jahr nach Markteinführung die Verordnungszahlen der CGRP(-Rezeptor) Antikörper kontinuierlich angestiegen sind, was mit hohen Arzneimittelausgaben einherging.(170) Zwar handelt es sich bei den Antikörpern um eine teure Therapie, aber gleichzeitig darf die Ersparnis der indirekten Kosten der Migräne durch eine erfolgreiche Therapie nicht aus dem Auge verloren werden. In einer Modellierung zur Erenumab Therapie in Deutschland von 2020 bis 2027 wurde die Reduktion der Migränetage und die daraus folgende Vermeidung von Produktivitätsverlusten errechnet: Mithilfe von Erenumab können 166 Millionen Migränetage pro Jahr verhindert werden und Produktivitätsverluste in der Größenordnung von 27 Milliarden Euro verringert werden.(212)

In der Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft der klinische therapeutische Nutzen der CGRP(-Rezeptor) Antikörper als moderat eingeschätzt, da nur jede*r 5.bis 6. Patient*in durch diese Therapie über 50% weniger MMD erreicht und die Number needed to treat im Vergleich zu Placebo bei 4 – 8 (bei CM) und bei 4 – 6 (bei EM) liegt.(213)

Jedoch zeigt unsere Arbeit, dass bei Patient*innen, bei denen andere Therapien fehlgeschlagen sind, die CGRP(-Rezeptor) Antikörper eine neue Chance auf einen Therapieeffekt darstellen. In diesen Fällen ist selbst eine teurere Therapie durchaus gerechtfertigt.

4.4. Stärken und Schwächen der Arbeit

4.4.1. Stärken der Arbeit

Bei unserer veröffentlichten Studie handelte es sich um die erste RWD Analyse zur Anwendung von Erenumab in dieser speziellen Patient*innenkohorte. Besonders daran ist, dass es sich im Vergleich zu anderen RWD Analysen um refraktäre, komplexe und schwer behandelbare Verläufe der CM handelt.

Hervorzuheben ist außerdem, dass es sich um eine Studie handelt, bei der die Daten aus zwei großen deutschen Kopfschmerzzentren analysiert wurden. Dies hat die Einbeziehung eines größeren Patient*innenkollektivs ermöglicht und führt letztendlich zu einer höheren wissenschaftlichen Aussagekraft der Ergebnisse, als in unizentrischen Studien.

In den meisten Studien wurden die Parameter, MHD, MMD, und AMD untersucht. Meine Analyse zeichnet sich dadurch aus, dass auch die Entwicklung von weiteren Kopfschmerzcharakteristika (Kopfschmerzdauer, Kopfschmerzintensität, schwere Kopfschmerztage) überprüft wurde. Dies ist in unseren Augen wichtig, um ein möglichst vollständiges Bild der Entwicklung des Kopfschmerzes unter dem Einfluss von Erenumab zu zeichnen: Für die Patient*innen hat es auch eine Relevanz, ob beispielsweise die Kopfschmerzen zwar vorhanden sind, aber durch Erenumab in der Dauer verkürzt oder Intensität vermindert werden.

Aus meiner Sicht ist es wichtig auch das subjektive Erleben der Patient*innen bezüglich der Beeinträchtigung und Einschränkungen im Alltag durch die Migräne mit zu berücksichtigen. Aus diesem Grund wurden auch die MIDAS Fragebögen zu unterschiedlichen Zeitpunkten erhoben um diese Ebene zu beleuchten.

Die relativ große Fallzahl führte dazu, dass in dieser Untersuchung mehrere Sekundäranalysen durchgeführt werden konnten. Mithilfe derer konnten erste Erkenntnisse bezüglich des Einflusses verschiedener Begleiterkrankungen und vorherigem Versagen einer BoNTA Therapie gewonnen werden.

4.4.2. Limitationen

Die Hauptlimitationen der Studie sind auf das retrospektive Design zurückzuführen: Es kam zu einer Unvollständigkeit der Daten, da die elektronische Verlaufsdokumentation nicht in erster Linie für Forschungszwecke erstellt wurde. Beispielsweise waren Informationen zu Vorprophylaxen, die vor langer Zeit eingenommen wurden, teilweise nicht eruierbar oder nur unvollständig. Aus diesem Grund beschränkte sich diese Arbeit auf den Vergleich der einzelnen Erhebungszeitpunkte mit dem Baselinewert mithilfe von abhängigen t-Tests. Bei dieser Analyse wurden Patient*innen ausgeschlossen, bei denen die ausgewerteten Daten nicht komplett waren, sei es aufgrund von fehlenden Daten oder aber vorzeitiger Therapiebeendigung, weswegen ein Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden kann.(157) Weiterhin kann bei einer nachträglichen anamnestischen Befragung eines*r Patient*in zur Dokumentation des

Krankheitsverlaufs und Änderung von Kopfschmerzparametern ein Recall Bias nicht ausgeschlossen werden.

Da die klinische Erfahrung zeigt, dass bei Patient*innen mit CM die Kopfschmerztage oft den Migränetagen entsprechen und ein Rückgang der MHD weitgehend einem Rückgang der MMD entspricht, wurden in dieser retrospektiven Analyse die MHD als primärer Endpunkt festgelegt.(157) Jedoch wurden in den randomisiert kontrollierten Zulassungsstudien und einigen RWD Studien die MMD als primärer Endpunkt verwendet, welche ein genaueres Bild über die Entwicklung der Migräne unter der Therapie verschaffen, weswegen für folgende Studien ebenso die MMD als primären Endpunkt gewählt werden sollten.

Es sollte in zukünftigen Studien auf einheitliche Skalen und KSK Wert gelegt werden, da dies eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse sicherstellt und die Unschärfe durch Konversionsrechnungen, wie bei Erhebung der durchschnittlichen Kopfschmerzintensität, ausgeklammert werden kann.

Der Einschluss in die Subgruppen Depression und MOH erfolgte, sobald unter den dokumentierten Vorerkrankungen, ein Eintrag bezüglich einer depressiven Vorerkrankung bzw. eines MOH bestand. Dies birgt die Unsicherheit, dass bei älteren Daten die Patient*innen fälschlicherweise einer Gruppe zugeordnet wurden, da sich der frühere Vorerkrankungsstatus geändert hat, oder sich neue Begleiterkrankungen entwickelt haben.

4.5. Ausblick

In den letzten Jahren sind viele RWD Analysen veröffentlicht worden, die sich mit den CGRP(-Rezeptor) Antikörpern beschäftigen. Dennoch gibt es noch immer einige Bereiche, in denen es offene Fragen gibt und weitere Studien notwendig sind:

Die Studie mit dem bislang längsten Beobachtungszeitraum zur Erenumab Therapie umfasst fünf Jahre.(200) Jedoch handelte es sich hierbei nur um Patient*innen mit EM. Weitere Studien sind nötig um die bisherigen Studien zu den Langzeitergebnissen zu untermauern, größere Beobachtungszeiträume abzudecken und Aussagen zur Anwendung bei CM zu treffen.

Wie oben bereits angeschnitten, zeigen erste Studien Vorteile einer Kombinationstherapie mit anderen Prophylaxen im Vergleich zu einer Monotherapie mit Erenumab, sowohl mit BoNTA als auch mit anderen oralen Migräneprophylaxen. (156, 183, 184) Dies könnte vor allem für Patient*innen mit unzureichender Response auf die Monotherapie eine weitere Chance für einen größeren Therapieeffekt

darstellen. Um definitive Empfehlungen auch im klinischen Alltag anwenden zu können, sind auch hier größer angelegte placebokontrollierte doppelblinde Vergleichsstudien mit unterschiedlichen Kohorten nötig.

Die HER-MES Studie ist die erste Studie, die einen CGRP-Rezeptor Antikörper gegen ein Standard-Migräneprophylaktikum untersucht hat.(214) Bei dieser 24-wöchigen doppelblinden RCT Studie wurden 777 Patient*innen an 82 Studienorten in Deutschland eingeschlossen.(214) Erenumab führte signifikant häufiger zu einer $\geq 50\%$ igen Reduktion der MMD als die Behandlung mit Topiramaten.(214) Die Autor*innen kamen zu dem Schluss, dass Erenumab ein beträchtlicher Zusatznutzen in Wirksamkeit und Verträglichkeit im Vergleich zu Topiramaten zugeschrieben werden kann.(214) Im Anbetracht dieser Studienergebnisse wurde die Nutzenbewertung von Erenumab Ende 2021 geändert.(215) Das lässt vermuten, dass sich in Zukunft die Erstattungskriterien verändern werden, sodass den Ärzt*innen mehr Spielraum ermöglicht wird und die Antikörpertherapie nicht nur austherapierten Patient*innen erstattet wird.

Weitere Studien sind zudem notwendig, um beispielsweise evidenzbasierte Empfehlungen zur der optimalen Therapiedauer mit Erenumab zu ermöglichen und um definitive Prädiktoren oder Biomarker für eine Response zu ermitteln.

Erste Studien beschäftigten sich mit genetischen Faktoren, die die therapeutische Reaktion auf Erenumab beeinflussen.(203) Bislang gibt es dahingehend keine eindeutigen Ergebnisse. Zecca et al. kommen zu dem Schluss, dass größere Analysen notwendig sind, um die Rolle der untersuchten genetischen Varianten als genetische Prädiktoren für die Wirksamkeit von Erenumab zu bestätigen.(203)

Auch bei der Entwicklung einer zweiten Generation der Gepante, small molecules gegen den CGRP-Rezeptor, wurden in den letzten Jahren Fortschritte gemacht: Rimegepant, als erster Vertreter der Medikamentenklasse, wurde Anfang 2022 in Europa zugelassen und ist als erstes Medikament sowohl für die Akuttherapie als auch für den Einsatz als orale Migräneprophylaxe bei Patient*innen mit EM geeignet.(216, 217) Dies lässt auf weitere vielversprechende Ergebnisse hoffen und wird die therapeutischen Möglichkeiten bei der Behandlung der Migräne erweitern.

4.6. Schlussfolgerung

Unsere Studie kommt, im Einklang mit anderen ausgewerteten Vergleichsstudien, zu dem übereinstimmenden Ergebnis, dass Erenumab bei therapierefraktären Patient*innen in zwei Zentren in Deutschland effektiv die Kopfschmerz- bzw. Migränetage senkt und auch diesen Patient*innen eine Chance für eine Besserung bietet.

Wie in anderen realen Datenanalysen, zeigt Erenumab ein gutes Verträglichkeitsprofil. Eine Obstipation als Nebenwirkung wurde ähnlich wie in den anderen RWD Studien häufiger nachgewiesen als in den Zulassungsstudien. Therapieabbrüche aufgrund dieser Nebenwirkung sind jedoch eine Rarität.

Einige Aspekte in der Therapie mit CGRP(-Rezeptor) Antikörpern, wie beispielsweise eindeutige Kenntnis der Wirksamkeit von Kombinationstherapien oder auch Langzeitstudienresultate aus dem klinischen Alltag sind noch ungeklärt und bedürfen weiterer Analysen.

Moderne digitale Konzepte können in Zukunft das Monitoring in der Migräne verbessern, die Erhebung von Kopfschmerzparametern erleichtern und genauere Ergebnisse liefern. Eine Standardisierung bei der Erhebung und Auswertung der Kopfschmerzparameter, wie beispielsweise der Responderrate und Anzahl der Vorprophylaxen, bei der Durchführung zukünftiger Studien würde die Vergleichbarkeit der Ergebnisse erleichtern.

Die CGRP(-Rezeptor) Antikörper stellen eine der wenigen Medikamentenklassen dar, die speziell für Migräne entwickelt wurden und haben sich als vielversprechendes Mittel zur Prophylaxe von Migräne erwiesen. Die CGRP(-Rezeptor) Antikörper sind im klinischen Alltag angekommen und haben sich zu einer aussichtsreichen Therapiesäule in der Migräneprophylaxe entwickelt. Diese Erfolge in der zielgerichteten Therapie ebnen den Weg für weitere Forschung an potentiellen therapeutischen Zielen in Zukunft.

5. LITERATURVERZEICHNIS

1. (IHS) HCCotIHS. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38(1):1-211.
2. (IHS) HCCotIHS. Internationale Klassifikation von Kopfschmerzerkrankungen - Deutsche Übersetzung
Kurztitel: ICHD-3. 2018;3. Auflage:538.
3. Blau JN. Migraine: theories of pathogenesis. Lancet. 1992;339(8803):1202-7.
4. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. Physiol Rev. 2017;97(2):553-622.
5. Quintela E, Castillo J, Munoz P, Pascual J. Premonitory and resolution symptoms in migraine: a prospective study in 100 unselected patients. Cephalalgia. 2006;26(9):1051-60.
6. Giffin NJ, Ruggiero, L., Lipton, R. B., Silberstein, S. D., Tvedskov, J. F., Olesen, J., Altman, J., Goadsby, P. J., & Macrae, A. Premonitory symptoms in migraine: An electronic diary study. Neurology. 2003;60:935-40.
7. Kelman L. The premonitory symptoms (prodrome): a tertiary care study of 893 migraineurs. Headache. 2004;44(9):865-72.
8. Becker WJ. The premonitory phase of migraine and migraine management. Cephalalgia. 2013;33(13):1117-21.
9. Karsan N, Goadsby, P. The Migraine Premonitory Phase. Continuum (Minneapolis, Minn). 2018;24:996-1008.
10. Porst M, Wengler A, Leddin J, Neuhauser H, Katsarava Z, von der Lippe E, Anton A, Ziese T, Rommel A. Migräne und Spannungskopfschmerz in Deutschland. Prävalenz und Erkrankungsschwere im Rahmen der Krankheitslast-Studie BURDEN 2020. Journal of Health Monitoring. 2020(S6):1-26.
11. Viana M, Sances G, Linde M, Ghiotto N, Guaschino E, Allena M, Terrazzino S, Nappi G, Goadsby PJ, Tassorelli C. Clinical features of migraine aura: Results from a prospective diary-aided study. Cephalalgia. 2017;37(10):979-89.
12. Hansen JM, Goadsby PJ, Charles AC. Variability of clinical features in attacks of migraine with aura. Cephalalgia. 2016;36(3):216-24.
13. Rasmussen BK, Olesen J. Migraine with aura and migraine without aura: an epidemiological study. Cephalalgia. 1992;12(4):221-8; discussion 186.
14. Viana M, Linde M, Sances G, Ghiotto N, Guaschino E, Allena M, Terrazzino S, Nappi G, Goadsby PJ, Tassorelli C. Migraine aura symptoms: Duration, succession and temporal relationship to headache. Cephalalgia. 2016;36(5):413-21.
15. Russell MB RB, Thorvaldsen P, Olesen J. . Prevalence and sex-ratio of the subtypes of migraine. Int J Epidemiol 1995:612-8.
16. Bigal ME, Liberman JN, Lipton RB. Age-dependent prevalence and clinical features of migraine. Neurology. 2006;67(2):246-51.
17. Karsan N, Perez-Rodriguez A, Nagaraj K, Bose PR, Goadsby PJ. The migraine postdrome: Spontaneous and triggered phenotypes. Cephalalgia. 2021;41(6):721-30.
18. Kelman L. The postdrome of the acute migraine attack. Cephalalgia. 2006;26(2):214-20.
19. Giffin NJ, Lipton RB, Silberstein SD, Olesen J, Goadsby PJ. The migraine postdrome: An electronic diary study. Neurology. 2016;87(3):309-13.
20. Marmura MJ. Triggers, Protectors, and Predictors in Episodic Migraine. Curr Pain Headache Rep. 2018;22(12):81.
21. Peroutka SJ. What turns on a migraine? A systematic review of migraine precipitating factors. Curr Pain Headache Rep. 2014;18(10):454.
22. Katsarava Z, Buse DC, Manack AN, Lipton RB. Defining the differences between episodic migraine and chronic migraine. Curr Pain Headache Rep. 2012;16(1):86-92.
23. Lipton RB. Chronic migraine, classification, differential diagnosis, and epidemiology. Headache. 2011;51 Suppl 2:77-83.
24. Bigal ME, Lipton RB. Modifiable risk factors for migraine progression. Headache. 2006;46(9):1334-43.
25. Buse DC, Greisman JD, Baigi K, Lipton RB. Migraine Progression: A Systematic Review. Headache. 2019;59(3):306-38.
26. Bigal ME, Lipton RB. Obesity is a risk factor for transformed migraine but not chronic tension-type headache. Neurology. 2006;67(2):252-7.
27. Lipton RB, Fanning KM, Serrano D, Reed ML, Cady R, Buse DC. Ineffective acute treatment of episodic migraine is associated with new-onset chronic migraine. Neurology. 2015;84(7):688-95.

28. Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache*. 2008;48(8):1157-68.
29. Ashina S, Serrano D, Lipton RB, Maizels M, Manack AN, Turkel CC, Reed ML, Buse DC. Depression and risk of transformation of episodic to chronic migraine. *J Headache Pain*. 2012;13(8):615-24.
30. Scher IA, Stewart FW, Ricci AJ, Lipton BR. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain*. 2003;106(1):81-9.
31. Couch JR, Lipton RB, Stewart WF, Scher AI. Head or neck injury increases the risk of chronic daily headache: a population-based study. *Neurology*. 2007;69(11):1169-77.
32. Manack A, Buse DC, Serrano D, Turkel CC, Lipton RB. Rates, predictors, and consequences of remission from chronic migraine to episodic migraine. *Neurology*. 2011;76(8):711-8.
33. Stovner L, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A, Steiner T, Zwart JA. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007;27(3):193-210.
34. Stovner LJ, Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *J Headache Pain*. 2010;11(4):289-99.
35. Natoli JL, Manack A, Dean B, Butler Q, Turkel CC, Stovner L, Lipton RB. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalalgia*. 2010;30(5):599-609.
36. Sun-Edelstein C, Rapoport AM, Rattanawong W, Srikiatkachorn A. The Evolution of Medication Overuse Headache: History, Pathophysiology and Clinical Update. *CNS Drugs*. 2021;35(5):545-65.
37. Pearce JM. Historical aspects of migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1986;49(10):1097-103.
38. Zanchin G. Headache: an historical outline. *Handb Clin Neurol*. 2010;95:375-86.
39. Rose FC. The history of migraine from Mesopotamian to Medieval times. *Cephalalgia*. 1995;15 Suppl 15:1-3.
40. Woldeamanuel YW, Cowan RP. Migraine affects 1 in 10 people worldwide featuring recent rise: A systematic review and meta-analysis of community-based studies involving 6 million participants. *J Neurol Sci*. 2017;372:307-15.
41. Stovner LJ, Nichols E, Steiner TJ, Abd-Allah F, Abdelalim A, Al-Raddadi RM, Ansha MG, Barac A, Bensenor IM, Doan LP, Edessa D, Endres M, Foreman KJ, Gankpe FG, Gopalkrishna G, Goulart AC, Gupta R, Hankey GJ, Hay SI, Hegazy MI, Hilawe EH, Kasaeian A, Kassa DH, Khalil I, Khang Y-H, Khubchandani J, Kim YJ, Kokubo Y, Mohammed MA, Moradi-Lakeh M, Nguyen HLT, Nirayo YL, Qorbani M, Ranta A, Roba KT, Safiri S, Santos IS, Satpathy M, Sawhney M, Shiferaw MS, Shiue I, Smith M, Szoek CEI, Truong NT, Venketasubramanian N, Weldegewergs Kg, Westerman R, Wijeratne T, Tran BX, Yonemoto N, Feigin VL, Vos T, Murray CJL. 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*. 2018;17(11):954-76.
42. Stewart WF, Wood C, Reed ML, Roy J, Lipton RB, Group AA. Cumulative lifetime migraine incidence in women and men. *Cephalalgia*. 2008;28(11):1170-8.
43. Victor TW, Hu X, Campbell JC, Buse DC, Lipton RB. Migraine prevalence by age and sex in the United States: a life-span study. *Cephalalgia*. 2010;30(9):1065-72.
44. Vetvik KG, MacGregor EA. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. *The Lancet Neurology*. 2017;16(1):76-87.
45. Burch RC, Buse DC, Lipton RB. Migraine: Epidemiology, Burden, and Comorbidity. *Neurol Clin*. 2019;37(4):631-49.
46. Collaborators GDallaP, Vos T, Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, Abdulkader RS, Abdulle AM, Abebo TA, Abera SF, Aboyans V, Abu-Raddad LJ, Ackerman IN, Adamu AA, Adetokunboh O, Afarideh M, Afshin A, Agarwal SK, Aggarwal R, Agrawal A, Agrawal S, Ahmadi H, Ahmed MB, Aichour MTE, Aichour AN, Aichour I, Aiyar S, Akinyemi RO, Akseer N, Al Lami FH, Alahdab F, Al-Aly Z, Alam K, Alam N, Alam T, Alasfoor D, Alene KA, Ali R, Alizadeh-Navaei R, Alkerwi Aa, Alla F, Allebeck P, Allen C, Al-Maskari F, Al-Raddadi R, Alsharif U, Alsowaidi S, Altirkawi KA, Amare AT, Amini E, Ammar W, Amoako YA, Andersen HH, Antonio CAT, Anwar P, Ärnlöv J, Artaman A, Aryal KK, Asayesh H, Asgedom SW, Assadi R, Atey TM, Atnafu NT, Atre SR, Avila-Burgos L, Avokphako EFGA, Awasthi A, Bacha U, Badawi A, Balakrishnan K, Banerjee A, Bannick MS, Barac A, Barber RM, Barker-Collo SL, Bärnighausen T, Barquera S, Barregard L, Barrero LH, Basu S, Battista B, Battle KE, Baune BT, Bazargan-Hejazi S, Beardsley J, Bedi N, Beghi E, Béjot Y, Bekele BB, Bell ML, Bennett DA, Bensenor IM, Benson J, Berhane A, Berhe DF, Bernabé E, Betsu BD, Beuran M, Beyene AS, Bhala N, Bhansali A, Bhatt S, Bhutta ZA, Biadgilign S, Bicer BK, Bienhoff K, Bikbov B, Birungi C, Biryukov S, Bisanzio D, Bizuayehu HM, Boneya DJ, Boufous S, Bourne RRA, Brazinova A,

Brugha TS, Buchbinder R, Bulto LNB, Bumgarner BR, Butt ZA, Cahuana-Hurtado L, Cameron E, Car M, Carabin H, Carapetis JR, Cárdenas R, Carpenter DO, Carrero JJ, Carter A, Carvalho F, Casey DC, Caso V, Castañeda-Orjuela CA, Castle CD, Catalá-López F, Chang H-Y, Chang J-C, Charlson FJ, Chen H, Chibalabala M, Chibueze CE, Chisumpa VH, Chitheer AA, Christopher DJ, Ciobanu LG, Cirillo M, Colombara D, Cooper C, Cortesi PA, Criqui MH, Crump JA, Dadi AF, Dalal K, Dandona L, Dandona R, das Neves J, Davitoliu DV, de Courten B, De Leo DD, Defo BK, Degenhardt L, Deiparine S, Dellavalle RP, Deribe K, Des Jarlais DC, Dey S, Dharmaratne SD, Dhillon PK, Dicker D, Ding EL, Djalalinia S, Do HP, Dorsey ER, dos Santos KPB, Douwes-Schultz D, Doyle KE, Driscoll TR, Dubey M, Duncan BB, El-Khatib ZZ, Ellerstrand J, Enayati A, Endries AY, Ermakov SP, Erskine HE, Eshrati B, Eskandarieh S, Esteghamati A, Estep K, Fanuel FBB, Farinha CSES, Faro A, Farzadfar F, Fazeli MS, Feigin VL, Fereshtehnejad S-M, Fernandes JC, Ferrari AJ, Feyissa TR, Filip I, Fischer F, Fitzmaurice C, Flaxman AD, Flor LS, Foigt N, Foreman KJ, Franklin RC, Fullman N, Fürst T, Furtado JM, Futran ND, Gakidou E, Ganji M, Garcia-Basteiro AL, Gebre T, Gebrehiwot TT, Geleto A, Gemechu BL, Gesesew HA, Gething PW, Ghajar A, Gibney KB, Gill PS, Gillum RF, Ginawi IAM, Giref AZ, Gishu MD, Giussani G, Godwin WW, Gold AL, Goldberg EM, Gona PN, Goodridge A, Gopalani SV, Goto A, Goulart AC, Griswold M, Gughani HC, Gupta R, Gupta R, Gupta T, Gupta V, Hafezi-Nejad N, Hailu GB, Hailu AD, Hamadeh RR, Hamidi S, Handal AJ, Hankey GJ, Hanson SW, Hao Y, Harb HL, Hareri HA, Haro JM, Harvey J, Hassanvand MS, Havmoeller R, Hawley C, Hay SI, Hay RJ, Henry NJ, Heredia-Pi IB, Hernandez JM, Heydarpour P, Hoek HW, Hoffman HJ, Horita N, Hosgood HD, Hostiuc S, Hotez PJ, Hoy DG, Htet AS, Hu G, Huang H, Huynh C, Iburg KM, Igumbor EU, Ikeda C, Irvine CMS, Jacobsen KH, Jahanmehr N, Jakovljevic MB, Jassal SK, Javanbakht M, Jayaraman SP, Jeemon P, Jensen PN, Jha V, Jiang G, John D, Johnson SC, Johnson CO, Jonas JB, Jürisson M, Kabir Z, Kadel R, Kahsay A, Kamal R, Kan H, Karam NE, Karch A, Karema CK, Kasaeian A, Kassa GM, Kassaw NA, Kassebaum NJ, Kastor A, Katikireddi SV, Kaul A, Kawakami N, Keiyoro PN, Kengne AP, Keren A, Khader YS, Khalil IA, Khan EA, Khang Y-H, Khosravi A, Khubchandani J, Kiadaliri AA, Kieling C, Kim YJ, Kim D, Kim P, Kimokoti RW, Kinfu Y, Kisa A, Kissimova-Skarbek KA, Kivimaki M, Knudsen AK, Kokubo Y, Kolte D, Kopec JA, Kosen S, Koul PA, Koyanagi A, Kravchenko M, Krishnaswami S, Krohn KJ, Kumar GA, Kumar P, Kumar S, Kyu HH, Lal DK, Laloo R, Lambert N, Lan Q, Larsson A, Lavados PM, Leasher JL, Lee PH, Lee J-T, Leigh J, Leshargie CT, Leung J, Leung R, Levi M, Li Y, Li Y, Li Kappe D, Liang X, Liben ML, Lim SS, Linn S, Liu PY, Liu A, Liu S, Liu Y, Lodha R, Logroscino G, London SJ, Looker KJ, Lopez AD, Lorkowski S, Lotufo PA, Low N, Lozano R, Lucas TCD, Macarayan ERK, Magdy Abd El Razek H, Magdy Abd El Razek M, Mahdavi M, Majdan M, Majdzadeh R, Majeed A, Malekzadeh R, Malhotra R, Malta DC, Mamun AA, Manguerra H, Manhertz T, Mantilla A, Mantovani LG, Mapoma CC, Marczak LB, Martinez-Raga J, Martins-Melo FR, Martopullo I, März W, Mathur MR, Mazidi M, McAlinden C, McGaughey M, McGrath JJ, McKee M, McNellan C, Mehata S, Mehdiratta MM, Mekonnen TC, Memiah P, Memish ZA, Mendoza W, Mengistie MA, Mengistu DT, Mensah GA, Meretoja TJ, Meretoja A, Mezgebe HB, Michal M, Millea A, Miller TR, Mills EJ, Mirarefin M, Mirrahimov EM, Misganaw A, Mishra SR, Mitchell PB, Mohammad KA, Mohammadi A, Mohammed KE, Mohammed S, Mohanty SK, Mokdad AH, Mollenkopf SK, Monasta L, Montico M, Moradi-Lakeh M, Moraga P, Mori R, Morozoff C, Morrison SD, Moses M, Mountjoy-Venning C, Mruts KB, Mueller UO, Muller K, Murdoch ME, Murthy GVS, Musa KI, Nachega JB, Nagel G, Naghavi M, Naheed A, Naidoo KS, Naldi L, Nangia V, Natarajan G, Negasa DE, Negoï RI, Negoï I, Newton CR, Ngunjiri JW, Nguyen TH, Nguyen QL, Nguyen CT, Nguyen G, Nguyen M, Nichols E, Ningrum DNA, Nolte S, Nong VM, Norrving B, Noubiap JJN, O'Donnell MJ, Ogbo FA, Oh I-H, Okoro A, Oladimeji O, Olagunju TO, Olagunju AT, Olsen HE, Olusanya BO, Olusanya JO, Ong K, Opio JN, Oren E, Ortiz A, Osgood-Zimmerman A, Osman M, Owolabi MO, Pa M, Pacella RE, Pana A, Panda BK, Papachristou C, Park E-K, Parry CD, Parsaeian M, Patten SB, Patton GC, Paulson K, Pearce N, Pereira DM, Perico N, Pesudovs K, Peterson CB, Petzold M, Phillips MR, Pigott DM, Pillay JD, Pinho C, Plass D, Pletcher MA, Popova S, Poulton RG, Pourmalek F, Prabhakaran D, Prasad NM, Prasad N, Purcell C, Qorbani M, Quansah R, Quintanilla BPA, Rabiee RHS, Radfar A, Rafay A, Rahimi K, Rahimi-Movaghar A, Rahimi-Movaghar V, Rahman MHU, Rahman M, Rai RK, Rajsic S, Ram U, Ranabhat CL, Rankin Z, Rao PC, Rao PV, Rawaf S, Ray SE, Reiner RC, Reinig N, Reitsma MB, Remuzzi G, Renzaho AMN, Resnikoff S, Rezaei S, Ribeiro AL, Ronfani L, Roshandel G, Roth GA, Roy A, Rubagotti E, Ruhago GM, Saadat S, Sadat N, Safdarian M, Safi S, Safiri S, Sagar R, Sahathevan R, Salama J, Saleem HOB, Salomon JA, Salvi SS, Samy AM, Sanabria JR, Santomauro D, Santos IS, Santos JV, Santric Milicevic MM, Sartorius B, Satpathy M, Sawhney M, Saxena S, Schmidt MI, Schneider IJC, Schöttker B, Schwebel DC, Schwendicke F, Seedat S, Sepanlou SG, Servan-Mori EE, Setegn T, Shackelford KA, Shaheen A, Shaikh MA, Shamsipour M, Shariful Islam SM, Sharma J, Sharma R, She J, Shi P, Shields C, Shifa GT, Shigematsu M, Shinohara Y, Shiri R, Shirkoobi R, Shirude S, Shishani K, Shrimme MG, Sibai AM, Sigfusdottir ID, Silva DAS, Silva JP, Silveira DGA, Singh JA, Singh NP, Sinha DN, Skiadaresi E, Skirbekk V, Slepak EL, Sligar A, Smith

- DL, Smith M, Sobaih BHA, Sobngwi E, Sorensen RJD, Sousa TCM, Sposato LA, Sreeramareddy CT, Srinivasan V, Stanaway JD, Stathopoulou V, Steel N, Stein MB, Stein DJ, Steiner TJ, Steiner C, Steinke S, Stokes MA, Stovner LJ, Strub B, Subart M, Sufiyan MB, Sunguya BF, Sur PJ, Swaminathan S, Sykes BL, Sylte DO, Tabarés-Seisdedos R, Taffere GR, Takala JS, Tandon N, Tavakkoli M, Taveira N, Taylor HR, Tehrani-Banihashemi A, Tekelab T, Terkawi AS, Tesfaye DJ, Tessema B, Thamsuwan O, Thomas KE, Thrift AG, Tiruye TY, Tobe-Gai R, Tollanes MC, Tonelli M, Topor-Madry R, Tortajada M, Touvier M, Tran BX, Tripathi S, Troeger C, Truelsen T, Tsoi D, Tuem KB, Tuzcu EM, Tyrovolas S, Ukwaja KN, Undurraga EA, Uneke CJ, Updike R, Uthman OA, Uzochukwu BSC, van Boven JFM, Varughese S, Vasankari T, Venkatesh S, Venketasubramanian N, Vidavalur R, Violante FS, Vladimirov SK, Vlassov VV, Vollset SE, Wadilo F, Wakayo T, Wang Y-P, Weaver M, Weichenthal S, Weiderpass E, Weintraub RG, Werdecker A, Westerman R, Whiteford HA, Wijeratne T, Wiysonge CS, Wolfe CDA, Woodbrook R, Woolf AD, Workicho A, Xavier D, Xu G, Yadgir S, Yaghoubi M, Yakob B, Yan LL, Yano Y, Ye P, Yimam HH, Yip P, Yonemoto N, Yoon S-J, Yotebieng M, Younis MZ, Zaidi Z, Zaki MES, Zegeye EA, Zenebe ZM, Zhang X, Zhou M, Zipkin B, Zodpey S, Zuhlke LJ, Murray CJL. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. 2017;390(10100):1211-59.
47. Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T, Jensen R, Katsarava Z. Migraine is first cause of disability in under 50s: will health politicians now take notice? *J Headache Pain*. 2018;19(1):17.
 48. Blumenfeld AM, Varon SF, Wilcox TK, Buse DC, Kawata AK, Manack A, Goadsby PJ, Lipton RB. Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Cephalalgia*. 2011;31(3):301-15.
 49. Abu Bakar N, Tanprawate S, Lambru G, Torkamani M, Jahanshahi M, Matharu M. Quality of life in primary headache disorders: A review. *Cephalalgia*. 2016;36(1):67-91.
 50. Meletiche DM, Lofland JH, Young WB. Quality-of-life differences between patients with episodic and transformed migraine. *Headache*. 2001;41(6):573-8.
 51. Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ, Steiner TJ, Barre J, Katsarava Z, Lainez JM, Lampl C, Lanteri-Minet M, Rastenyte D, Ruiz de la Torre E, Tassorelli C, Andree C. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. *Eur J Neurol*. 2012;19(5):703-11.
 52. Stewart WF, Wood GC, Manack A, Varon SF, Buse DC, Lipton RB. Employment and work impact of chronic migraine and episodic migraine. *J Occup Environ Med*. 2010;52(1):8-14.
 53. Lipton RB, Stewart WF, von Korff M. Burden of migraine: societal costs and therapeutic opportunities. *Neurology*. 1997;48(3 Suppl 3):S4-9.
 54. Lipton RB, Hamelsky SW, Kolodner KB, Steiner TJ, Stewart WF. Migraine, quality of life, and depression: a population-based case-control study. *Neurology*. 2000;55(5):629-35.
 55. Jette N, Patten S, Williams J, Becker W, Wiebe S. Comorbidity of migraine and psychiatric disorders--a national population-based study. *Headache*. 2008;48(4):501-16.
 56. Hamelsky SW, Lipton RB. Psychiatric comorbidity of migraine. *Headache*. 2006;46(9):1327-33.
 57. Breslau N, Schultz LR, Stewart WF, Lipton RB, Lucia VC, Welch KM. Headache and major depression: is the association specific to migraine? *Neurology*. 2000;54(2):308-13.
 58. Dresler T, Caratozzolo S, Guldolf K, Huhn JI, Loiacono C, Niiberg-Pikksoot T, Puma M, Sforza G, Tobia A, Ornello R, Serafini G, European Headache Federation School of Advanced S. Understanding the nature of psychiatric comorbidity in migraine: a systematic review focused on interactions and treatment implications. *J Headache Pain*. 2019;20(1):51.
 59. Ulrich V, Gervil M, Kyvik KO, Olesen J, Russell MB. Evidence of a genetic factor in migraine with aura: a population-based Danish twin study. *Ann Neurol*. 1999;45(2):242-6.
 60. Gervil M, Ulrich V, Kaprio J, Olesen J, Russell MB. The relative role of genetic and environmental factors in migraine without aura. *Neurology*. 1999;53(5):995-9.
 61. Sutherland HG, Albury CL, Griffiths LR. Advances in genetics of migraine. *J Headache Pain*. 2019;20(1):72.
 62. Mulder EJ, Van Baal C, Gaist D, Kallela M, Kaprio J, Svensson DA, Nyholt DR, Martin NG, MacGregor AJ, Cherkas LF, Boomsma DI, Palotie A. Genetic and environmental influences on migraine: a twin study across six countries. *Twin Res*. 2003;6(5):422-31.
 63. Pelzer N, Louter MA, van Zwet EW, Nyholt DR, Ferrari MD, van den Maagdenberg AM, Haan J, Terwindt GM. Linking migraine frequency with family history of migraine. *Cephalalgia*. 2019;39(2):229-36.
 64. Dzoljic E, Vlajinac H, Sipetic S, Marinkovic J, Grbatinic I, Kostic V. A survey of female students with migraine: what is the influence of family history and lifestyle? *Int J Neurosci*. 2014;124(2):82-7.
 65. Parsons A, Strijbos P. The neuronal versus vascular hypothesis of migraine and cortical spreading depression. *Current Opinion in Pharmacology*. 2003;3(1):73-7.

66. Anttila V, Wessman M, Kallela M, Palotie A. Genetics of migraine. *Handb Clin Neurol*. 2018;148:493-503.
67. Jacobs B, Dussor G. Neurovascular contributions to migraine: Moving beyond vasodilation. *Neuroscience*. 2016;338:130-44.
68. Panconesi A, Bartolozzi ML, Guidi L. Migraine pain: reflections against vasodilatation. *J Headache Pain*. 2009;10(5):317-25.
69. Goadsby PJ. The vascular theory of migraine--a great story wrecked by the facts. *Brain*. 2009;132(Pt 1):6-7.
70. Maniyar FH, Sprenger T, Monteith T, Schankin C, Goadsby PJ. Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. *Brain*. 2014;137(Pt 1):232-41.
71. Schulte LH, May A. The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. *Brain*. 2016;139(Pt 7):1987-93.
72. Dodick DW. A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. *Headache*. 2018;58 Suppl 1:4-16.
73. Charles AC, Baca SM. Cortical spreading depression and migraine. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(11):637-44.
74. Leao AA. Further observations on the spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol*. 1947;10(6):409-14.
75. Qubty W, Patniyot I. Migraine Pathophysiology. *Pediatr Neurol*. 2020;107:1-6.
76. Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, Schwartz D, Bakker D, Fischl B, Kwong KK, Cutrer FM, Rosen BR, Tootell RB, Sorensen AG, Moskowitz MA. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(8):4687-92.
77. Coppola G, Pierelli F, Schoenen J. Is the cerebral cortex hyperexcitable or hyperresponsive in migraine? *Cephalalgia*. 2007;27(12):1427-39.
78. Steenbergh PM, Höppener JWM, Zandberg J, Visser A, Lips CJM, Jansz HS. Structure and expression of the human calcitonin/CGRP genes. *FEBS Letters*. 1986;209(1):97-103.
79. Amara SG, Jonas V, Rosenfeld MG, Ong ES, Evans RM. Alternative RNA processing in calcitonin gene expression generates mRNAs encoding different polypeptide products. *Nature*. 1982;298(5871):240-4.
80. Rosenfeld MG, Mermod JJ, Amara SG, Swanson LW, Sawchenko PE, Rivier J, Vale WW, Evans RM. Production of a novel neuropeptide encoded by the calcitonin gene via tissue-specific RNA processing. *Nature*. 1983;304(5922):129-35.
81. Uddman R, Edvinsson L, Ekman R, Kingman T, McCulloch J. Innervation of the feline cerebral vasculature by nerve fibers containing calcitonin gene-related peptide: trigeminal origin and co-existence with substance P. *Neurosci Lett*. 1985;62(1):131-6.
82. Mulderry PK, Ghatei MA, Spokes RA, Jones PM, Pierson AM, Hamid QA, Kanse S, Amara SG, Burrin JM, Legon S, et al. Differential expression of alpha-CGRP and beta-CGRP by primary sensory neurons and enteric autonomic neurons of the rat. *Neuroscience*. 1988;25(1):195-205.
83. Ho TW, Edvinsson L, Goadsby PJ. CGRP and its receptors provide new insights into migraine pathophysiology. *Nat Rev Neurol*. 2010;6(10):573-82.
84. Edvinsson L, Ekman R, Jansen I, McCulloch J, Uddman R. Calcitonin gene-related peptide and cerebral blood vessels: distribution and vasomotor effects. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1987;7(6):720-8.
85. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol*. 1990;28(2):183-7.
86. van Dongen RM, Zielman R, Noga M, Dekkers OM, Hankemeier T, van den Maagdenberg AM, Terwindt GM, Ferrari MD. Migraine biomarkers in cerebrospinal fluid: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. 2017;37(1):49-63.
87. Cady RK, Vause CV, Ho TW, Bigal ME, Durham PL. Elevated saliva calcitonin gene-related peptide levels during acute migraine predict therapeutic response to rizatriptan. *Headache*. 2009;49(9):1258-66.
88. Kamm K, Straube A, Ruscheweyh R. Calcitonin gene-related peptide levels in tear fluid are elevated in migraine patients compared to healthy controls. *Cephalalgia*. 2019;39(12):1535-43.
89. Cernuda-Morollón E, Larrosa D, Ramón C, Vega J, Martínez-Camblor P, Pascual J. Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine. *Neurology*. 2013;81(14):1191-6.
90. Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol*. 1993;33(1):48-56.
91. Lassen LH, Haderslev PA, Jacobsen VB, Iversen HK, Sperling B, Olesen J. CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia*. 2002;22(1):54-61.

92. Ramon C, Cernuda-Morollon E, Pascual J. Calcitonin gene-related peptide in peripheral blood as a biomarker for migraine. *Curr Opin Neurol*. 2017;30(3):281-6.
93. Tepper SJ. CGRP and headache: a brief review. *Neurol Sci*. 2019;40(Suppl 1):99-105.
94. McLatchie LM, Fraser NJ, Main MJ, Wise A, Brown J, Thompson N, Solari R, Lee MG, Foord SM. RAMPs regulate the transport and ligand specificity of the calcitonin-receptor-like receptor. *Nature*. 1998;393(6683):333-9.
95. Evans BN, Rosenblatt MI, Mnayer LO, Oliver KR, Dickerson IM. CGRP-RCP, a novel protein required for signal transduction at calcitonin gene-related peptide and adrenomedullin receptors. *J Biol Chem*. 2000;275(40):31438-43.
96. Russell FA, King R, Smillie SJ, Kodji X, Brain SD. Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*. 2014;94(4):1099-142.
97. Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, Krause DN. CGRP as the target of new migraine therapies - successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(6):338-50.
98. Edvinsson L, Fredholm BB, Hamel E, Jansen I, Verrecchia C. Perivascular peptides relax cerebral arteries concomitant with stimulation of cyclic adenosine monophosphate accumulation or release of an endothelium-derived relaxing factor in the cat. *Neuroscience Letters*. 1985;58(2):213-7.
99. Messlinger K, Fischer MJ, Lennerz JK. Neuropeptide effects in the trigeminal system: pathophysiology and clinical relevance in migraine. *Keio J Med*. 2011;60(3):82-9.
100. Durham PL. CGRP-receptor antagonists--a fresh approach to migraine therapy? *N Engl J Med*. 2004;350(11):1073-5.
101. Lennerz JK, Ruhle V, Ceppa EP, Neuhuber WL, Bunnett NW, Grady EF, Messlinger K. Calcitonin receptor-like receptor (CLR), receptor activity-modifying protein 1 (RAMP1), and calcitonin gene-related peptide (CGRP) immunoreactivity in the rat trigeminovascular system: differences between peripheral and central CGRP receptor distribution. *J Comp Neurol*. 2008;507(3):1277-99.
102. Eftekhari S, Edvinsson L. Possible sites of action of the new calcitonin gene-related peptide receptor antagonists. *Ther Adv Neurol Disord*. 2010;3(6):369-78.
103. Iyengar S, Ossipov MH, Johnson KW. The role of calcitonin gene-related peptide in peripheral and central pain mechanisms including migraine. *Pain*. 2017;158(4):543-59.
104. Strassman AM, Raymond SA, Burstein R. Sensitization of meningeal sensory neurons and the origin of headaches. *Nature*. 1996;384(6609):560-4.
105. Iyengar S, Johnson KW, Ossipov MH, Aurora SK. CGRP and the Trigeminal System in Migraine. *Headache*. 2019;59(5):659-81.
106. Burstein R, Nosedá R, Borsook D. Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. *J Neurosci*. 2015;35(17):6619-29.
107. Diener H.-C. GC, Kropp P. et al. S1-Leitlinie: Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne. 2018.
108. Klimke K, Rosenbusch M, Schulz M. Migräne – Therapie und Prophylaxe. 2020.
109. Ayata C, Jin H, Kudo C, Dalkara T, Moskowitz MA. Suppression of cortical spreading depression in migraine prophylaxis. *Ann Neurol*. 2006;59(4):652-61.
110. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, Chia J, Matthew N, Gillard P, Hansen RN, Devine EB. Persistence and switching patterns of oral migraine prophylactic medications among patients with chronic migraine: A retrospective claims analysis. *Cephalalgia*. 2017;37(5):470-85.
111. Dodick DW. CGRP ligand and receptor monoclonal antibodies for migraine prevention: Evidence review and clinical implications. *Cephalalgia*. 2019;39(3):445-58.
112. Vécsei L, Majláth Z, Szok D, Csáti A, Tajti J. Drug safety and tolerability in prophylactic migraine treatment. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(5):667-81.
113. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Valproat AbZ 500mg. Revised [02.2021]. URL: <https://image.wub-service.de/resources/static/des/211115/40/83/40834.pdf>. Accessed [30.11.2021].
114. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI (Off-Label-Use) – Teil A Ziffer V, Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter, Aktualisierung. 20.03.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4212/2020-03-20_2020-07-02_AM-RL-VI_Valproinsaeure-Migraeneprophylaxe_konsolidiert_BAnz.pdf. Accessed [30.11.2021].
115. Berger A, Bloudek LM, Varon SF, Oster G. Adherence with migraine prophylaxis in clinical practice. *Pain Pract*. 2012;12(7):541-9.
116. Hepp Z, Bloudek LM, Varon SF. Systematic review of migraine prophylaxis adherence and persistence. *J Manag Care Pharm*. 2014;20(1):22-33.
117. Kreyden OP, Geiges ML, Böni R, Burg G. Botulinumtoxin: Vom Gift zum Medikament - Ein historischer Rückblick. *Hautarzt*. 2000;51(10):733-7.
118. Kao I, Drachman DB, Price DL. Botulinum toxin: mechanism of presynaptic blockade. *Science*. 1976;193(4259):1256-8.

119. Dressler D, Saberi FA, Barbosa ER. Botulinum toxin: mechanisms of action. *Arq Neuropsiquiatr.* 2005;63(1):180-5.
120. Cernuda-Morollon E, Ramon C, Martinez-Cambolor P, Serrano-Pertierra E, Larrosa D, Pascual J. OnabotulinumtoxinA decreases interictal CGRP plasma levels in patients with chronic migraine. *Pain.* 2015;156(5):820-4.
121. Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ, Comella CL, Green MW, Gronseth GS, Armstrong MJ, Gloss D, Potrebic S, Jankovic J, Karp BP, Naumann M, So YT, Yablon SA. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2016;86(19):1818-26.
122. Göbel H, Heinze A. Prophylaxe der chronischen Migräne mit Botulinumtoxin Typ A. *Schmerz.* 2011;25(5):563-70.
123. Binder WJ, Brin MF, Blitzer A, Schoenrock LD, Pogoda JM. Botulinum toxin type A (BOTOX) for treatment of migraine headaches: an open-label study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;123(6):669-76.
124. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Silberstein SD, Lipton RB, Diener HC, Brin MF, Group PCMS. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia.* 2010;30(7):793-803.
125. Straube A, Gaul C, Forderreuther S, Kropp P, Marziniak M, Evers S, Jost WH, Gobel H, Lampf C, Sandor PS, Gantenbein AR, Diener HC, German M, Headache S, German Society for N, Austrian Headache S, Swiss Headache S. Therapie und Versorgung bei chronischer Migräne: Expertenempfehlung der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft/ Deutsche Gesellschaft für Neurologie sowie der Österreichischen Kopfschmerzgesellschaft/Schweizerischen Kopfweggesellschaft. *Nervenarzt.* 2012;83(12):1600-8.
126. Guerzoni S, Pellesi L, Baraldi C, Pini LA. Increased efficacy of regularly repeated cycles with OnabotulinumtoxinA in MOH patients beyond the first year of treatment. *J Headache Pain.* 2015;17:48.
127. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, Diener HC, Brin MF, Group PCMS. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache.* 2010;50(6):921-36.
128. Ruscheweyh R, Forderreuther S, Gaul C, Gendolla A, Holle-Lee D, Jurgens T, Neeb L, Straube A. Therapie der chronischen Migräne mit Botulinumneurotoxin A: Expertenempfehlung der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft. *Nervenarzt.* 2018;89(12):1355-64.
129. Bendtsen L, Sacco S, Ashina M, Mitsikostas D, Ahmed F, Pozo-Rosich P, Martelletti P. Guideline on the use of onabotulinumtoxinA in chronic migraine: a consensus statement from the European Headache Federation. *J Headache Pain.* 2018;19(1):91.
130. Chiang CC, Schwedt TJ. Calcitonin gene-related peptide (CGRP)-targeted therapies as preventive and acute treatments for migraine-The monoclonal antibodies and gepants. *Prog Brain Res.* 2020;255:143-70.
131. Doods H, Hallermayer G, Wu D, Entzeroth M, Rudolf K, Engel W, Eberlein W. Pharmacological profile of BIBN4096BS, the first selective small molecule CGRP antagonist. *Br J Pharmacol.* 2000;129(3):420-3.
132. Olesen J, Diener HC, Husstedt IW, Goadsby PJ, Hall D, Meier U, Pollentier S, Lesko LM. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *N Engl J Med.* 2004;350(11):1104-10.
133. Pellesi L, Guerzoni S, Pini LA. Spotlight on Anti-CGRP Monoclonal Antibodies in Migraine: The Clinical Evidence to Date. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2017;6(6):534-47.
134. Edvinsson L. CGRP and migraine: from bench to bedside. *Rev Neurol (Paris).* 2021;177(7):785-90.
135. Hamann T, Kamm K, Kropp P, Rimmel F, Jürgens TP. Migräneprophylaxe – alles nur noch Antikörper? Medikamentöse und nicht-medikamentöse Migräneprophylaxe in Zeiten der CGRP-Antikörper. *Schmerz.* 2020;34(6):476-85.
136. European Medicines Agency. Vyepti (eptinezumab) An overview of Vyepti and why it is authorised in the EU. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/vyepti-epar-medicine-overview_en.pdf Accessed [26.04.2022].
137. Hargreaves R, Olesen J. Calcitonin Gene-Related Peptide Modulators - The History and Renaissance of a New Migraine Drug Class. *Headache.* 2019;59(6):951-70.
138. de Vries T, Villalon CM, MaassenVanDenBrink A. Pharmacological treatment of migraine: CGRP and 5-HT beyond the triptans. *Pharmacol Ther.* 2020;211:107528.

139. Edvinsson L. CGRP receptor antagonists and antibodies against CGRP and its receptor in migraine treatment. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(2):193-9.
140. Yu YJ, Watts RJ. Developing therapeutic antibodies for neurodegenerative disease. *Neurotherapeutics.* 2013;10(3):459-72.
141. Shi L, Lehto SG, Zhu DX, Sun H, Zhang J, Smith BP, Immke DC, Wild KD, Xu C. Pharmacologic Characterization of AMG 334, a Potent and Selective Human Monoclonal Antibody against the Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor. *J Pharmacol Exp Ther.* 2016;356(1):223-31.
142. de Hoon J, Van Hecken A, Vandermeulen C, Yan L, Smith B, Chen JS, Bautista E, Hamilton L, Waksman J, Vu T, Vargas G. Phase I, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Single-dose, and Multiple-dose Studies of Erenumab in Healthy Subjects and Patients With Migraine. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;103(5):815-25.
143. Sun H, Dodick DW, Silberstein S, Goadsby PJ, Reuter U, Ashina M, Saper J, Cady R, Chon Y, Dietrich J, Lenz R. Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet Neurology.* 2016;15(4):382-90.
144. Tepper S, Ashina M, Reuter U, Brandes JL, Doležil D, Silberstein S, Winner P, Leonardi D, Mikol D, Lenz R. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *The Lancet Neurology.* 2017;16(6):425-34.
145. Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, Broessner G, Bonner JH, Zhang F, Sapra S, Picard H, Mikol DD, Lenz RA. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *N Engl J Med.* 2017;377(22):2123-32.
146. Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, Kudrow D, Lanteri-Minet M, Osipova V, Palmer K, Picard H, Mikol DD, Lenz RA. ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia.* 2018;38(6):1026-37.
147. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, Wen S, Hours-Zesiger P, Ferrari MD, Klatt J. 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.* 2018;392(10161):2280-7.
148. Diener H-C, Förderreuther S, Gaul C, Giese F, Hamann T, Holle-Lee D, Jürgens T, Kamm K, Kraya T, Lampl C, May A, Reuter U, Scheffler A. Prophylaxe der Migräne mit monoklonalen Antikörpern gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor, Ergänzung der S1-Leitlinie Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 2019.
149. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Aimovig® 70 mg / - 140 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Aimovig® 70 mg / - 140 mg Injektionslösung im Fertigen. Revised [05.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/pdf/022119>. Accessed [07.10.2021].
150. Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, Reuter U, Terwindt G, Mitsikostas DD, Martelletti P. European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *J Headache Pain.* 2019;20(1):6.
151. Gemeinsamer Bundesausschluss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Erenumab (Migräne-Prophylaxe). Modul 1-4. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/411/Dossier>. Accessed [04.10.2021].
152. European Medicines Agency. Update on Real World Evidence DataCollection. https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/committee/stamp/2016-03_stamp4/4_real_world_evidence_ema_presentation.pdf Accessed [11.10.2021] [
153. Klonoff DC. The Expanding Role of Real-World Evidence Trials in Health Care Decision Making. *J Diabetes Sci Technol.* 2020;14(1):174-9.
154. Barbanti P, Aurilia C, Egeo G, Fofi L. Erenumab: from scientific evidence to clinical practice-the first Italian real-life data. *Neurol Sci.* 2019;40(Suppl 1):177-9.
155. Ornello R, Casalena A, Frattale I, Gabriele A, Affaitati G, Giamberardino MA, Assetta M, Maddestra M, Marzoli F, Viola S, Cerone D, Marini C, Pistoia F, Sacco S. Real-life data on the efficacy and safety of erenumab in the Abruzzo region, central Italy. *J Headache Pain.* 2020;21(1):32.
156. Boudreau G. Treatment of Chronic Migraine with Erenumab Alone or as an Add on Therapy: A Real-World Observational Study. *Anesthesia & Pain Research.* 2020;4.
157. Raffaelli B, Kalantzis R, Mecklenburg J, Overeem LH, Neeb L, Gendolla A, Reuter U. Erenumab in Chronic Migraine Patients Who Previously Failed Five First-Line Oral Prophylactics and OnabotulinumtoxinA: A Dual-Center Retrospective Observational Study. *Front Neurol.* 2020;11:417.
158. Terrin A, Mainardi F, Lisotto C, Mampreso E, Fuccaro M, Maggioni F, Zanchin G. A prospective study on osmophobia in migraine versus tension-type headache in a large series of attacks. *Cephalalgia.* 2020;40(4):337-46.

159. Russell MB, Rasmussen BK, Brennum J, Iversen HK, Jensen RA, Olesen J. Presentation of a new instrument: the diagnostic headache diary. *Cephalalgia*. 1992;12(6):369-74.
160. Nappi G, Jensen R, Nappi RE, Sances G, Torelli P, Olesen J. Diaries and calendars for migraine. A review. *Cephalalgia*. 2006;26(8):905-16.
161. Bandarian-Balooch S, Martin PR, McNally B, Brunelli A, Mackenzie S. Electronic-Diary for Recording Headaches, Triggers, and Medication Use: Development and Evaluation. *Headache*. 2017;57(10):1551-69.
162. Allena M, Cuzzoni MG, Tassorelli C, Nappi G, Antonaci F. An electronic diary on a palm device for headache monitoring: a preliminary experience. *J Headache Pain*. 2012;13(7):537-41.
163. Williamson A, Hoggart B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *J Clin Nurs*. 2005;14(7):798-804.
164. Hjermsstad MJ, Fayers PM, Haugen DF, Caraceni A, Hanks GW, Loge JH, Fainsinger R, Aass N, Kaasa S, European Palliative Care Research C. Studies comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for assessment of pain intensity in adults: a systematic literature review. *J Pain Symptom Manage*. 2011;41(6):1073-93.
165. Stewart WF, Lipton RB, Dowson AJ, Sawyer J. Development and testing of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire to assess headache-related disability. *Neurology*. 2001;56(6 Suppl 1):S20-8.
166. Buse DC, Sollars CM, Steiner TJ, Jensen RH, Al Jumah MA, Lipton RB. Why HURT? A review of clinical instruments for headache management. *Curr Pain Headache Rep*. 2012;16(3):237-54.
167. Tassorelli C, Diener HC, Dodick DW, Silberstein SD, Lipton RB, Ashina M, Becker WJ, Ferrari MD, Goadsby PJ, Pozo-Rosich P, Wang SJ, International Headache Society Clinical Trials Standing C. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults. *Cephalalgia*. 2018;38(5):815-32.
168. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*: Lawrence Erlbaum Associates; 1988.
169. Ashina M, Tepper S, Brandes JL, Reuter U, Boudreau G, Dolezil D, Cheng S, Zhang F, Lenz R, Klatt J, Mikol DD. 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*. 2018;38(10):1611-21.
170. Endres HH, M.; Kaufmann-Kolle, P.; Neitemeier, S.; Schroeter, K.; Wunsch, A. *Kopfschmerzreport 2020 - Prävalenz, Pillen und Perspektiven*. Techniker Krankenkasse, Unternehmenszentrale. 2020.
171. Scheffler A, Messel O, Wurthmann S, Nsaka M, Kleinschnitz C, Glas M, Naegel S, Holle D. Erenumab in highly therapy-refractory migraine patients: First German real-world evidence. *J Headache Pain*. 2020;21(1):84.
172. Faust E, Pivneva I, Yang K, Betts KA, Ahmed Z, Joshi S, Hogan R, Blumenfeld A, Schim J, Feoktistov A, Carnes K, Bensink M, Wu EQ, Chou DE, Chandler D. Real-World Treatment Profiles, Clinical Outcomes, and Healthcare Resource Utilization of Patients with Migraine Prescribed Erenumab: A Multicenter Chart-Review Study of US Headache Centers. *Neurol Ther*. 2021;10(1):293-306.
173. Lambru G, Hill B, Murphy M, Tylova I, Andreou AP. A prospective real-world analysis of erenumab in refractory chronic migraine. *J Headache Pain*. 2020;21(1):61.
174. Schoenen J, Timmermans G, Nonis R, Manise M, Fumal A, Gerard P. Erenumab for Migraine Prevention in a 1-Year Compassionate Use Program: Efficacy, Tolerability, and Differences Between Clinical Phenotypes. *Front Neurol*. 2021;12:805334.
175. Russo A, Silvestro M, Scotto di Clemente F, Trojsi F, Bisecco A, Bonavita S, Tessitore A, Tedeschi G. Multidimensional assessment of the effects of erenumab in chronic migraine patients with previous unsuccessful preventive treatments: a comprehensive real-world experience. *J Headache Pain*. 2020;21(1):69.
176. Cheng S, Jenkins B, Limberg N, Hutton E. Erenumab in Chronic Migraine: An Australian Experience. *Headache*. 2020;60(10):2555-62.
177. Barbanti P, Aurilia C, Egeo G, Fofi L, Cevoli S, Colombo B, Filippi M, Frediani F, Bono F, Grazi L, Salerno A, Mercuri B, Carnevale A, Altamura C, Vernieri F. Erenumab in the prevention of high-frequency episodic and chronic migraine: Erenumab in Real Life in Italy (EARLY), the first Italian multicenter, prospective real-life study. *Headache*. 2021;61(2):363-72.
178. Ornello R, Tiseo C, Frattale I, Perrotta G, Marini C, Pistoia F, Sacco S. The appropriate dosing of erenumab for migraine prevention after multiple preventive treatment failures: a critical appraisal. *J Headache Pain*. 2019;20(1):99.
179. Kohnen N. *Von der Schmerzlichkeit des Schmerzerlebens. Wie fremde Kulturen Schmerzen wahrnehmen, erleben und bewältigen Pvv, Ratingen*. 2003.

180. Orhan C, Van Looveren E, Cagnie B, Mukhtar NB, Lenoir D, Meeus M. Are Pain Beliefs, Cognitions, and Behaviors Influenced by Race, Ethnicity, and Culture in Patients with Chronic Musculoskeletal Pain: A Systematic Review. *Pain Physician*. 2018;21(6):541-58.
181. Lipton RB, Tepper SJ, Reuter U, Silberstein S, Stewart WF, Nilsen J, Leonardi DK, Desai P, Cheng S, Mikol DD, Lenz R. Erenumab in chronic migraine: Patient-reported outcomes in a randomized double-blind study. *Neurology*. 2019;92(19):e2250-e60.
182. Talbot J, Stuckey R, Crawford L, Weatherby S, Mullin S. Improvements in pain, medication use and quality of life in onabotulinumtoxinA-resistant chronic migraine patients following erenumab treatment - real world outcomes. *J Headache Pain*. 2021;22(1):5.
183. Pellesi L, Do TP, Ashina H, Ashina M, Burstein R. Dual Therapy With Anti-CGRP Monoclonal Antibodies and Botulinum Toxin for Migraine Prevention: Is There a Rationale? *Headache*. 2020;60(6):1056-65.
184. Silvestro M, Tessitore A, Scotto di Clemente F, Battista G, Tedeschi G, Russo A. Additive Interaction Between Onabotulinumtoxin-A and Erenumab in Patients With Refractory Migraine. *Front Neurol*. 2021;12:656294.
185. Blumenfeld AM, Frishberg BM, Schim JD, Iannone A, Schneider G, Yedigiarova L, Manack Adams A. Real-World Evidence for Control of Chronic Migraine Patients Receiving CGRP Monoclonal Antibody Therapy Added to OnabotulinumtoxinA: A Retrospective Chart Review. *Pain Ther*. 2021;10(2):809-26.
186. Toni T, Tamanaha R, Newman B, Liang Y, Lee J, Carrazana E, Vajjala V, Viereck J, Liow KK. Effectiveness of dual migraine therapy with CGRP inhibitors and onabotulinumtoxinA injections: case series. *Neurol Sci*. 2021;42(12):5373-6.
187. Diener HC, Schorn CF, Bingel U, Dodick DW. The importance of placebo in headache research. *Cephalalgia*. 2008;28(10):1003-11.
188. Lanteri-Minet M, Radat F, Chautard MH, Lucas C. Anxiety and depression associated with migraine: influence on migraine subjects' disability and quality of life, and acute migraine management. *Pain*. 2005;118(3):319-26.
189. Altamura C, Costa C, Fofi L, Viticchi G, Fallacara A, Brunelli N, Egeo G, Aurilia C, Migliore S, Barbanti P, Silvestrini M, Vernieri F. Migraineurs' psychological traits do not influence response to erenumab. *Neurol Sci*. 2020;41(Suppl 2):467-8.
190. Bottiroli S, De Icco R, Vaghi G, Pazzi S, Guaschino E, Allena M, Ghiotto N, Martinelli D, Tassorelli C, Sances G. Psychological predictors of negative treatment outcome with Erenumab in chronic migraine: data from an open label long-term prospective study. *J Headache Pain*. 2021;22(1):114.
191. Salem-Abdou H, Simonyan D, Puymirat J. Identification of predictors of response to Erenumab in a cohort of patients with migraine. *Cephalalgia Reports*. 2021;4.
192. Lipton RB, Cohen JM, Galic M, Seminerio MJ, Yeung PP, Aycardi E, Bigal ME, Bibeau K, Buse DC. Effects of fremanezumab in patients with chronic migraine and comorbid depression: Subgroup analysis of the randomized HALO CM study. *Headache*. 2021;61(4):662-72.
193. Tepper SJ, Diener HC, Ashina M, Brandes JL, Friedman DI, Reuter U, Cheng S, Nilsen J, Leonardi DK, Lenz RA, Mikol DD. Erenumab in chronic migraine with medication overuse: Subgroup analysis of a randomized trial. *Neurology*. 2019;92(20):e2309-e20.
194. Hansen E, Zech N, Benson S. Nocebo, Aufklärung und Arzt- Patienten-Kommunikation. *Nervenarzt*. 2020;91(8):691-9.
195. Gulbenkian S, Saetrum Opgaard O, Ekman R, Costa Andrade N, Wharton J, Polak JM, Queiroz e Melo J, Edvinsson L. Peptidergic innervation of human epicardial coronary arteries. *Circ Res*. 1993;73(3):579-88.
196. Favoni V, Giani L, Al-Hassany L, Asioli GM, Butera C, de Boer I, Guglielmetti M, Koniari C, Mavridis T, Vaikjarv M, Verhagen I, Verzina A, Zick B, Martelletti P, Sacco S, European Headache Federation School of Advanced S. CGRP and migraine from a cardiovascular point of view: what do we expect from blocking CGRP? *J Headache Pain*. 2019;20(1):27.
197. Kudrow D, Pascual J, Winner PK, Dodick DW, Tepper SJ, Reuter U, Hong F, Klatt J, Zhang F, Cheng S, Picard H, Eisele O, Wang J, Latham JN, Mikol DD. Vascular safety of erenumab for migraine prevention. *Neurology*. 2020;94(5):e497-e510.
198. Depre C, Antalik L, Starling A, Koren M, Eisele O, Lenz RA, Mikol DD. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effect of Erenumab on Exercise Time During a Treadmill Test in Patients With Stable Angina. *Headache*. 2018;58(5):715-23.
199. Tepper SJ, Ashina M, Reuter U, Brandes JL, Dolezil D, Silberstein SD, Winner P, Zhang F, Cheng S, Mikol DD. Long-term safety and efficacy of erenumab in patients with chronic migraine: Results from a 52-week, open-label extension study. *Cephalalgia*. 2020;40(6):543-53.

200. Ashina M, Goadsby PJ, Reuter U, Silberstein S, Dodick DW, Xue F, Zhang F, Paiva da Silva Lima G, Cheng S, Mikol DD. Long-term efficacy and safety of erenumab in migraine prevention: Results from a 5-year, open-label treatment phase of a randomized clinical trial. *Eur J Neurol*. 2021;28(5):1716-25.
201. Baraldi C, Castro FL, Cainazzo MM, Pani L, Guerzoni S. Predictors of response to erenumab after 12 months of treatment. *Brain Behav*. 2021;11(8):e2260.
202. Barbanti P, Aurilia C, Cevoli S, Egeo G, Fofi L, Messina R, Salerno A, Torelli P, Albanese M, Carnevale A, Bono F, D'Amico D, Filippi M, Altamura C, Vernieri F, Group ES. Long-term (48 weeks) effectiveness, safety, and tolerability of erenumab in the prevention of high-frequency episodic and chronic migraine in a real world: Results of the EARLY 2 study. *Headache*. 2021;61(9):1351-63.
203. Zecca C, Cargnin S, Schankin C, Giannantoni NM, Viana M, Maraffi I, Riccitelli GC, Sihabdeen S, Terrazzino S, Gobbi C. Clinic and genetic predictors in response to erenumab. *Eur J Neurol*. 2021.
204. Sacco S, Amin FM, Ashina M, Bendtsen L, Deligianni CI, Gil-Gouveia R, Katsarava Z, MaassenVanDenBrink A, Martelletti P, Mitsikostas DD, Ornello R, Reuter U, Sanchez-Del-Rio M, Sinclair AJ, Terwindt G, Uluduz D, Versijpt J, Lampl C. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention - 2022 update. *J Headache Pain*. 2022;23(1):67.
205. Christensen CE, Younis S, Deen M, Khan S, Ghanizada H, Ashina M. Migraine induction with calcitonin gene-related peptide in patients from erenumab trials. *J Headache Pain*. 2018;19(1):105.
206. Raffaelli B, Terhart M, Overeem LH, Mecklenburg J, Neeb L, Steinicke M, Reuter U. Migraine evolution after the cessation of CGRP(-receptor) antibody prophylaxis: a prospective, longitudinal cohort study. *Cephalalgia*. 2021:3331024211046617.
207. Gantenbein AR, Agosti R, Gobbi C, Flugel D, Schankin CJ, Viceic D, Zecca C, Pohl H. Impact on monthly migraine days of discontinuing anti-CGRP antibodies after one year of treatment - a real-life cohort study. *Cephalalgia*. 2021;41(11-12):1181-6.
208. De Matteis E, Affaitati G, Frattale I, Caponnetto V, Pistoia F, Giamberardino MA, Sacco S, Ornello R. Early outcomes of migraine after erenumab discontinuation: data from a real-life setting. *Neurol Sci*. 2021;42(8):3297-303.
209. Guerzoni S, Baraldi C, Pensato U, Favoni V, Lo Castro F, Cainazzo MM, Cevoli S, Pani L. Chronic migraine evolution after 3 months from erenumab suspension: real-world-evidence-life data. *Neurol Sci*. 2022.
210. Terhart M, Mecklenburg J, Neeb L, Overeem LH, Siebert A, Steinicke M, Raffaelli B, Reuter U. Deterioration of headache impact and health-related quality of life in migraine patients after cessation of preventive treatment with CGRP(-receptor) antibodies. *J Headache Pain*. 2021;22(1):158.
211. Gemeinsamer Bundesausschluss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Erenumab (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse). Revised [10.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7950/2021-10-21_AM-RL-XII_Erenumab_D-669_TrG.pdf Accessed [06.01.2022].
212. Seddik AH, Schiener C, Ostwald DA, Schramm S, Huels J, Katsarava Z. Social Impact of Prophylactic Migraine Treatments in Germany: A State-Transition and Open Cohort Approach. *Value Health*. 2021;24(10):1446-53.
213. Dicheva-Radev SL, T.; Walter S.; Schlegel C. Monoklonale Antikörper zur Prophylaxe von Migräne: Wirksamkeit und Stellenwert. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)*. 2020;47(1–2).
214. Reuter U, Ehrlich M, Gendolla A, Heinze A, Klatt J, Wen S, Hours-Zesiger P, Nickisch J, Sieder C, Hentschke C, Maier-Peuschel M. Erenumab versus topiramate for the prevention of migraine - a randomised, double-blind, active-controlled phase 4 trial. *Cephalalgia*. 2022;42(2):108-18.
215. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Erenumab (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse (Migräne-Prophylaxe)), Aktualisierung. 21.10.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5066/2021-10-21_AM-RL-XII_Erenumab_D-669_BAnz.pdf Accessed [07.03.2022].
216. European Medicines Agency. Vydura (rimegepant) An overview of Vydura and why it is authorised in the EU. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vydura> Accessed [21.07.2022].
217. Altamura C, Brunelli N, Marcosano M, Fofi L, Vernieri F. Gepants - a long way to cure: a narrative review. *Neurol Sci*. 2022.

6. ANHANG

6.1. MIDAS Fragebogen

Dieser Fragebogen kann Ihnen und Ihrem Arzt helfen,
die Behandlung Ihrer Kopfschmerzen zu verbessern.

Leiden Sie an Kopfschmerzen (Migräne)?

Midas Fragebogen

Anleitung: Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen über ALLE Kopfschmerzattacken, die Sie in den letzten drei Monaten hatten. Füllen Sie das Kästchen neben jeder Frage mit der entsprechenden Zahl aus. Schreiben Sie 0, wenn die Antwort negativ ist.

1. An wie vielen Tagen in den letzten drei Monaten sind Sie wegen Kopfschmerzen nicht zur Arbeit oder zur Schule gegangen?	Tage
2. An wie vielen Tagen war in den letzten drei Monaten Ihre Leistungsfähigkeit am Arbeitsplatz oder in der Schule um die Hälfte oder mehr eingeschränkt? (Zählen Sie die Tage, die Sie bei Frage 1 angaben, NICHT dazu)	Tage
3. An wie vielen Tagen in den letzten drei Monaten konnten Sie wegen Ihrer Kopfschmerzen keine Hausarbeit verrichten?	Tage
4. An wie vielen Tagen in den letzten drei Monaten war Ihre Leistungsfähigkeit im Haushalt um die Hälfte oder mehr eingeschränkt? (Zählen Sie die Tage, die Sie bei Frage 3 angaben, NICHT dazu)	Tage
5. An wie vielen Tagen in den letzten drei Monaten haben Sie an familiären, sozialen oder Freizeitaktivitäten wegen Ihrer Kopfschmerzen nicht teilnehmen können?	Tage
Ergebnis:	
Tage	
A An wie vielen Tagen hatten Sie in den letzten drei Monaten Kopfschmerzen? (Wenn die Kopfschmerzen länger als einen Tag angehalten haben, zählen Sie jeden Tag)	Tage
B Wie stark waren diese Kopfschmerzen? Bitte geben Sie die Schmerzintensität auf einer Skala von 0 - 10 an. (0 = keine Schmerzen, 10 = unerträgliche Schmerzen)	

Bitte zählen Sie die Tage der Fragen 1- 5 zusammen, sobald Sie den Fragebogen vollständig ausgefüllt haben. (Die Fragen A und B bitte NICHT dazuzählen)

Auswertung des MIDAS Fragebogens:		
Grad	Definition	Punkte
I	wenig oder keine Beeinträchtigung	0 - 5
II	geringe Beeinträchtigung	6 - 10
III	mäßige Beeinträchtigung	11 - 20
IV	schwere Beeinträchtigung	21+

6.2. Beispiel eines Kopfschmerzkalenders



Kopfschmerzkalender

Monat _____

Bitte vermerken Sie Ihre Medikamente, die Sie bei Kopfschmerzen einnehmen:

A: _____
 B: _____
 C: _____

Schmerzstärke: 0-10 Punkte
 (0= kein Schmerz, 10= stärkster Schmerz)

Vorboten:
F Flimmersehen
G Gefühlsstörung (Kribbeln, Pelzigkeit)
S Sprachstörung
O Anderes Symptom: _____
***** noch ein anderes Symptom: _____

Dauer der Schmerzen:
 Geben Sie die Dauer in Stunden an

Auslöser für Ihren Schmerz
 1. Aufregung / Stress
 2. Erholungsphase
 3. Änderung im Schlaf-Wach Rhythmus
 4. Menstruation
 5. Ihr persönlicher Auslöser _____
 6. Ein weiterer persönlicher Auslöser _____

Anderer Begleitsymptome:
 T Augentränen
 R Augenrötung
 N Nasenlaufen / -Verstopfung

Tag	Schmerzart und Ort						Begleitsymptome						Anzahl der	Hat Ihnen das Mittel geholfen ?									
	Auslöser	Stärke	Dauer (h)	Pulsierend/stechend	Dampfdrückend	Einseitig	Beidseitig	Vorboten	Erbrechen	Übelkeit	Lärmschü	Lichtschü		Geruchs-empfindlich	Anderer Symptome	Medikament	Tropfen / Tabletten	Zapfen	Ja	Nein	Wenig	Tag	
1																							
2																							
3																							
4																							
5																							
6																							
7																							
8																							
9																							
10																							
11																							
12																							
13																							
14																							
15																							
16																							
17																							
18																							
19																							
20																							
21																							
22																							
23																							
24																							
25																							
26																							
27																							
28																							
29																							
30																							
31																							

Quelle: Kopfschmerzkalender der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft e.V.; URL: https://www.dmkkg.de/files/Kopfschmerzkalender_PDF/Kopfschmerzkalender_DEUTSCH_18.3.2021.pdf, Accessed [15.03.22]

7. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

„Ich, Rea Kalantzis, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Wirksamkeit des CGRP-Rezeptor Antikörpers Erenumab in der Prophylaxe der chronischen Migräne bei Patient*innen mit zahlreichen erfolglosen Vorprophylaxen bzw. Efficacy of the CGRP-receptor antibody Erenumab in the prophylaxis of chronic migraine in patients with multiple prior treatment failures selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

8. ANTEILSERKLÄRUNG PUBLIKATION

Rea Kalantzis hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Raffaelli B, Kalantzis R, Mecklenburg J, Overeem LH, Neeb L, Gendolla A, Reuter U, ***Erenumab in Chronic Migraine Patients Who Previously Failed Five First-Line Oral Prophylactics and OnabotulinumtoxinA: A Dual-Center Retrospective Observational Study***, *Frontiers in Neurology*, 2020, DOI: 10.3389/fneur.2020.00417

Rea Kalantzis war für die Sammlung und Erfassung der Daten und die Aufbereitung der Daten für die statistische Analyse zuständig. Des Weiteren war sie beteiligt an der Datenanalyse und Interpretation.

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift der Doktorandin

9. LEBENSLAUF

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

10. PUBLIKATIONSLISTE

1. Publikation:

Raffaelli B, Kalantzis R, Mecklenburg J, Overeem LH, Neeb L, Gendolla A, Reuter U
Erenumab in Chronic Migraine Patients Who Previously Failed Five First-Line Oral Prophylactics and OnabotulinumtoxinA: A Dual-Center Retrospective Observational Study

Front Neurol. 2020;11:417. DOI: 10.3389/fneur.2020.00417

2. Publikation:

Jarius S, Pache F, Körtvelyessy P, Jelčić I, Stettner M, Franciotta D, Keller E, Neumann B, Ringelstein M, Senel M, Regeniter A, Kalantzis R, Willms JF, Berthele A, Busch M, Capobianco M, Eisele A, Reichen I, Dersch R, Rauer S, Sandner K, Ayzenberg I, Gross CC, Hegen H, Khalil M, Kleiter I, Lenhard T, Haas J, Aktas O, Angstwurm K, Kleinschnitz C, Lewerenz J, Tumani H, Paul F, Stangel M, Ruprecht K, Wildemann B, in cooperation with the German Society for Cerebrospinal Fluid D, Clinical N.

Cerebrospinal fluid findings in COVID-19: a multicenter study of 150 lumbar punctures in 127 patients

Journal of Neuroinflammation. 2022;19(1):19. DOI:10.1186/s12974-021-02339-0

11. DANKSAGUNG

An erster Stelle möchte ich mich bei Frau Dr. med. Raffaelli für die kontinuierliche Unterstützung und engagierte Betreuung und Beratung bei der Durchführung der gesamten Arbeit und bei Herrn Prof. Dr. Reuter für die Überlassung des Themas bedanken. Des Weiteren gebührt Frau Dr. med. Gendolla und dem gesamten Team in Essen Dank für die gute Zusammenarbeit. Außerdem möchte ich Frau Pöhlmann für die statistische Beratung und Hilfestellungen danken.

Dank gilt meinen Kommiliton*innen, Sahar, Petra und Felix, die mich durch die intensive Schreibphase dieser Dissertation begleitet haben und jederzeit mit Rat zur Seite standen.

Über die gesamte Studiums- und Promotionszeit hat mich meine Familie - besonders meine Eltern, Stella, Tim und Till - begleitet und mir immer den Rücken gestärkt. Für den Rückhalt, jede Aufmunterung und die langjährige Unterstützung möchte ich mich bei Euch bedanken.

12. STATISTISCHE BESCHEINIGUNG



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
geraldine.rauch@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>

**Name, Vorname:** Kalantzis, Rea**Emailadresse:** rea.kalantzis@charite.de**Matrikelnummer:** 220791**PromotionsbetreuerIn:** Dr. med. Bianca Raffaelli, Prof. Dr. med. Uwe Reuter**Promotionsinstitution / Klinik:** Klinik für Neurologie CCM**Bescheinigung**

Hiermit bescheinige ich, dass Frau *Rea Kalantzis* innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 12.11.2021

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Empfehlung Effektstärken anzugeben
- Primärer Endpunkt: für multiples Testen adjustieren
- Sekundäre Endpunkte: als explorativ deklarieren, nicht adjustieren

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 22.03.22

Name des Beraters/der Beraterin: Anna Pöhlmann

Anna
Poehlmann

Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel

