

Využití anti-CGRP monoklonálních protilátek u širokého spektra pacientů

MUDr. Markéta Škodová

Neurologické oddělení Nemocnice Jihlava, p. o.

Monoklonální protilátky CGRP představují specifickou profylaxi migrény. Velmi dobrá účinnost u epizodické i chronické migrény včetně konkomitantní bolesti hlavy z nadužívání analgetik byly prokázány jak ve studiích, tak také v reálné praxi. Výhodou je dávkování v jednoměsíčních nebo kvartálních intervalech, které zvyšují adherenci k terapii. Léčba je velmi dobře tolerována. Monoklonální anti-CGRP protilátky neovlivňují imunitní systém a nemají lékové interakce.

Klíčová slova: monoklonální protilátky, CGRP, migréna, erenumab, fremanezumab, galcanezumab, eptinezumab.

The use of anti-CGRP monoclonal antibodies amongst wide variety of patients

Monoclonal CGRP antibodies represent a specific type of migraine prophylaxis. A high effectiveness on both episodic and chronic migraine including concomitant medication overuse headache was proven in scientific studies as well as in clinical practice. Once-monthly or once-quarterly dosing improving the therapy adherence proved to be the main advantage of the treatment. The therapy is well tolerated by patients. Monoclonal CGRP antibodies do not affect the immune system and do not have drug interactions.

Key words: monoclonal antibodies, CGRP, migraine, erenumab, fremanezumab, galcanezumab, eptinezumab.

Úvod

Migréna je jedním z nejčastějších neurologických onemocnění. Diagnóza migrény byla celosvětově stanovena zhruba u 1,04 miliardy lidí s největší prevalencí u žen ve věku 15–49 let. Prevalence migrény v ČR je odhadována na 1,72 milionu obyvatel (Nežádal et al., 2020). Charakterizuje ji středně silná až silná pulzující bolest hlavy, která se zhoršuje fyzickou námahou a je provázána dalšími příznaky, jako jsou fotofobie, fonofobie, nauzea a zvracení. Podle frekvence výskytu ji můžeme dělit na formu epizodickou (EM) s výskytem záchvatů méně než 15 dnů v měsíci, nebo chronickou (CM), kde se bolest hlavy objevuje 15 a více dnů v měsíci, z nichž nejméně 8 splňuje charakteristiku migrény, a to po dobu minimálně 3 měsíců. Uvádí se, že více

než 33 % migreniků má obtíže 4 a více dnů v měsíci a 5 % pacientů více než 15 dnů v měsíci (Bártková, 2019).

Kromě samotných bolestí hlavy mají migrenici i trojnásobně vyšší riziko anxiety a deprese včetně zvýšeného rizika dalších psychiatrických a kardiovaskulárních komorbidit. Dalším rizikem je i v rámci akutní symptomatiky léčby nadužívání analgetik, které může vést k rozvoji MOH (medication overuse headache) (Nissan et al., 2022).

Klíčová role CGRP

Již v 90. letech minulého století byla objevena klíčová role CGRP (calcitonin gene related peptide) v patofyziologii migrény. Tento neuropeptid má zásadní úlohu v aktivaci migrenózního záchvatu, podílí se zejména na

cévní vazodilataci, aktivaci mastocytů, vzniku perivaskulárního zánětu i na periferní senzitivizaci (Šípková et al., 2022). Během migrény byl pozorován významný nárůst hladin CGRP a intravenózní podání CGRP formou infuze u pacientů indukovala bolest hlavy podobnou migréně (SPC Aimovig). Protrahovaná aktivace trigeminálních drah pomocí CGRP může vést k centrální senzitivizaci, a tím může přispívat k transformaci EM do CM (Wen et al., 2014).

Již od roku 2019 se na trhu objevily monoklonální protilátky k profylaxi migrény. Jako první byl plně humánní erenumab, který silně a specificky soutěží o vazebné místo s CGRP a inhibuje jeho vliv na CGRP receptor. Záhy v roce 2019 následoval fremanezumab jako první zástupce humanizovaných protilátek, které cílí přímo na molekulu CGRP, podobně



MUDr. Markéta Škodová
Neurologické oddělení Nemocnice Jihlava, p. o.
skodovam@nemji.cz

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(1):46–49

Článek přijat redakcí: 31. 10. 2022

Článek přijat k publikaci: 9. 1. 2022

INZERCE

jako galcanezumab dostupný od roku 2020 (Kojecný, 2021). Tyto protilátky se aplikují subkutánně velmi jednoduše pomocí předplněného autoinjektoru. Jako poslední zástupce humanizovaných protilátek proti molekule CGRP přišel na trh v roce 2021 eptinezumab, který se podává formou intravenózní infuze. Preskripce a aplikace protilátek je vázána na specializovaná centra pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy. Fremanezumab, galcanezumab a eptinezumab redukuje nadbytek CGRP na trigeminálních senzorych senzitivních vlákních. Rychlost vazby na peptid a následné disociace se u těchto tří protilátek liší, klinický význam tohoto rozdílu však není zatím zřejmý (Nežádal et al., 2020). Monoklonální anti-CGRP protilátky mají ve srovnání s konvenční perorální profylaxí řadu výhod. Na cílové místo se vážou s vysokou specificitou a díky vysoké molekulové hmotnosti téměř neprocházejí přes hematoencefalickou bariéru. Dlouhý eliminační poločas umožňuje podávání v jednoměsíčních a v případě fremanezumabu a eptinezumabu také v tříměsíčních intervalech. Po aplikaci dochází k degradaci enzymatickou proteolýzou pomocí retikuloendotelového systému, výsledkem jsou malé peptidy a aminokyseliny, které mohou být v organismu využity de novo nebo vyloučeny ledvinami. Díky tomuto mechanismu nedochází k interakcím s dalšími léky, které podléhají renální nebo hepatální exkreci. Přesně cílený mechanismus působení snižuje míru nežádoucích účinků, takže podávání je velmi dobře tolerováno (Nežádal et al., 2020). Výskyt s léčbou spojených nežádoucích účinků byl ve studiích srovnatelný s placebem. Většinou šlo o lokální reakci v místě vpichu, respirační virové a močové infekce. Z gastrointestinálních potíží byla nejčastější nauzea, zvracení (2–6 %) a zácpa (0,6–2,6 %), četnost průjmů byla pod 1 % (Kojecný, 2021). V postmarketingovém sledování se vzácně ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) vyskytly i případy anafylaxe u všech zmiňova-

ných protilátek (SPC Aimovig, SPC Ajovy, SPC Emgality, SPC Vyepti).

Nasazení a vysazení protilátek proti CGRP

Profylaktickou léčbu migrény lze obecně zvažovat v případech výskytu 4 a více dní s migrénou v měsíci, výrazné interference s denními aktivitami, kontraindikace nebo nežádoucích účinků analgetik v symptomatické léčbě. Při progresi migrény do chronické formy, která je definována 15 a více dny s bolestí hlavy v měsíci, z nichž nejméně 8 má charakter migrény, a to po dobu minimálně 3 měsíců, nabývá vhodně zvolená a dobře fungující profylaxe na významu. Uvádí se, že pomocí perorálních profylaktik lze dosáhnout 50% zlepšení u 50–75 % pacientů (Goadsby et al., 2002). Tato léčiva nebyla primárně vyvinuta k terapii migrény, mají často limitovaný efekt a nízkou tolerabilitu, což souvisí s nízkou adherencí k léčbě (Nissan et al., 2022). Z databáze 4 600 pacientů vyplynulo, že po 6 měsících přerušilo terapii minimálně 73 % nemocných (Bártková, 2019).

Léčba monoklonálními protilátkami proti CGRP je indikována při selhání nebo intoleranci nejméně dvou perorálních profylaxí, které jsou uvedeny v tabulce 1, z nichž nejméně jedna musí být antiepileptikum (topiramát nebo valproát) při výskytu 4 a více dnů s migrénou. Selhání účinku lze hodnotit až po 3 měsících terapie.

Po nasazení anti-CGRP protilátek se efekt léčby hodnotí za 3 měsíce. Je-li dosaženo alespoň 50% zlepšení po 3. měsíci užívání ve smyslu redukce MMD (monthly migraine days), v terapii lze pokračovat. Evaluace dosaženého terapeutického působení se provádí pravidelně v tříměsíčních intervalech. Pokud ve 3 po sobě jdoucích měsících je efekt nižší než 50 %, léčba je vysazena (Nežádal et al., 2020). V případě nedostatečného terapeutického efektu by připadalo u úvahu zvážit tzv. „switch“ na protilátku s jiným mechanismem účinku, což podporují

i některá kazuistická sdělení (Nežádal et al., 2020). Tato možnost však v ČR zatím nemá oporu ve formě úhrady pojišťovnou. Je nutné individuální posouzení revizním lékařem pojišťovny.

V českém souboru 130 pacientů léčených erenumabem ve standardní dávce 140 mg po 28 dnech nebo fremanezumabem v obvyklé dávce 225 mg po 1 měsíci nebo 675 mg po 3 měsících se potvrdil výborný terapeutický efekt protilátek. Po 3 měsících došlo k průměrnému poklesu MMD o 60,5 %, po 6 měsících účinnost dokonce stoupla na 70 %. Účinnost terapie byla vyšší u CM než u EM (75,9 % vs. 69,9 % po 12 měsících terapie). Při porovnání pacientů s MOH a bez ní nebyl v prvních 9 měsících pozorován významný rozdíl efektu terapie. Po 12 měsících léčby byl pokles MMD výraznější u pacientů s MOH (76,2 %) vs. bez MOH o 68,0 %. U podávání fremanezumabu nebyl zaznamenán významný rozdíl mezi jednoměsíčním a kvartálním podáním, nicméně počet pacientů byl relativně nízký. Z celkového počtu 130 pacientů se nežádoucí účinky vyskytly pouze u 10 z nich, většinou šlo o mírnou reakci v místě vpichu, u jednoho pacienta na erenumabu však musela být léčba vysazena pro úpornou obstipaci. Ze skupiny léčených fremanezumabem nebyla pro nežádoucí účinky léčba vysazena u nikoho, nicméně je nutné brát v potaz i velikost obou skupin, kdy značně převažovali pacienti léčení erenumabem (Šípková et al., 2022).

Celková délka léčby monoklonálními protilátkami není určena. Konsenzus expertů EHF (European Headache Federation) doporučuje přerušit terapii po 6–12 měsících k posouzení nutnosti dalšího pokračování. Současné dostupná real-world klinická data však ukazují, že po přerušení léčby často dochází k progresivnímu nárůstu frekvence migrén až ke stavu před zahájením léčby. V italské observační studii, kde bylo zařazeno 154 pacientů (107 pacientů s CM a 47 pacientů s vysoko frekventní EM), byla terapie erenumabem nebo galcanezumabem vysazena po 12 měsících terapie. Během následujících 3 měsíců postupně rostla frekvence migrén a docházelo ke zhoršování dalších sledovaných parametrů, přesto u více než třetiny pacientů s CM i po 3 měsících od vysazení léčby přetrvávala nejméně poloviční redukce

Tab. 1. Skupiny profylaktické léčby v ČR (podle údajů v souhrnu o léčivém přípravku)

Skupina 1	topiramát
Skupina 2	valproát*
Skupina 3	betablokátory (metoprolol, propranolol [§] , bisoprolol [§])
Skupina 4	antidepresiva (amitriptylin a venlafaxin [§])
Skupina 5	blokátoři kalciových kanálů (flunarizin* a cinarizin)

* kontraindikován u dívek a žen ve fertilním věku; [§] léky neregistrované k léčbě migrény, ale s prokázanou účinností;

[§] dříve registrovaný v ČR pro terapii migrény

migrén (Vernieri et al., 2021). Opětovné nasazení terapie po tříměsíčním vysazení vede k obnovení léčebného efektu s redukcí frekvence migrén a zlepšení dalších sledovaných parametrů, jak naznačují data německého souboru, který zahrnoval 39 pacientů

léčených erenumabem, galcanezumabem či fremanezumabem (Raffaelli et al., 2022).

Závěr

Profylaktická léčba migrény monoklonálními protilátkami je v současné době

považována za vysoce efektivní a velmi dobře tolerovanou léčbu. Nízké procento nežádoucích účinků a dlouhý biologický poločas umožňující podávání v měsíčních nebo kvartálních intervalech jsou nespornými benefity terapie.

LITERATURA

1. Bártková A. Akutní a profylaktická terapie migrény. *Prakt. lékař. 2019;15(4):208-212.*
2. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine-current Understanding and treatment. *N Engl J Med. 2002;346(4):257.*
3. Kojecký V. Anti-CGRP léčiva a trávicí trakt. *Neurol. praxi. 2021;22(4):315-319.*
4. Nežádal T, Marková J, Bártková A, et al. CGRP monoklonální protilátky v léčbě migrény – indikační kritéria a terapeutická doporučení pro Českou republiku. *Cesk Slov Neurol N. 2020;83/116(4):445-451.*
5. Nissan GR, Kim R, Cohen JM, et al. Reducing the Burden of Migraine: Safety and Efficacy of CGRP Pathway-Targeted Pre-

- ventive Treatments. *J. Clin. Med. 2022;11:4359.*
6. Raffaelli B, Terhart M, Mecklenburg J, et al. Resumption of migraine preventive treatment with CGRP (-receptor) antibodies after a 3 month drug holiday: a real world experience. *J Headache Pain. 2022;23:40.*
7. Souhrn údajů o přípravku Ajovy 225 mg 1 × 1,5 ml. 15. 10. 2022.
8. Souhrn údajů o přípravku Aimovig 70 mg inj sol 1 × 1 ml. 15. 10. 2022.
9. Souhrn údajů o přípravku Emgality 120 mg inj sol 1 × 1 ml. 15. 10. 2022.
10. Souhrn údajů o přípravku Vyepti 100 mg 1 × 1 ml. 15. 10. 2022.

11. Šípková J, Nežádal T, Čtrnáctá D, et al. Protilátky CGRP v profylaktické léčbě migrény. *Cesk Slov Neurol N. 2022;85/118(3):248-256.*
12. Vernieri F, Brunelli N, Messina R, et al. Discontinuing monoclonal antibodies targeting CGRP pathway after one-year treatment: an observational longitudinal cohort study. *J Headache Pain. 2021;22:154.*
13. Wen F, Yuhua Lv, Guomin Y, et al. Pilot study of amitriptyline in prophylactic treatment of medication-overuse headache: A 1-year follow-up. *Pain Medicine. 2014 [cited 2022 Sep 8];15:1803-1810.*