

Preventívna liečba migrény u starších pacientov – je nová biologická liečba svetlo na konci tunela?

Lucia Mokošová

Neurologické oddelenie FN Trnava

V kazuistike je prezentovaný prípad polymorbídnej 69-ročnej pacientky s chronickou migrénou, s prakticky nemožnosťou nastavenia na nešpecifickú preventívnu perorálnu liečbu. U pacientky bol náhodne zistený asymptomatický hemangioblastóm v oblasti cerebella vľavo, ktorý bol kompletne resekovaný a napriek výrazným očakávaniam pacientky bez efektu na frekvenciu a intenzitu migrenózných bolestí hlavy. Po nasadení a pravidelnej mesačnej aplikácii fremanezumabu bola zaznamenaná významná účinnosť a prelomový dopad na kvalitu života pacientky.

Kľúčové slová: preventívna liečba, chronická migréna, polymorbidita, fremanezumab.

Preventive treatment of migraine in elderly patients, is fremanezumab light at the end of the tunnel?

The case report presents a case of a polymorbid 69-year-old patient with chronic migraine, with practically impossibility of setting for non-specific preventive oral treatment. An asymptomatic hemangioblastoma in the left cerebellum was accidentally detected in the patient, which was completely resected and, despite the patient's strong expectations, had no effect on the frequency and intensity of migraine headaches. After initiation and regular monthly administration of fremanezumab, significant efficacy and a breakthrough impact on the patient's quality of life were noted.

Key words: preventive treatment, chronic migraine, polymorbidity, fremanezumab.

Úvod

Migréna je chronické paroxysmálne neurologické ochorenie, dá sa povedať všadeprítomné okolo nás a známe v histórii ako ľudstvo samotné. Migréna je celosvetovo jedna z častých príčin invalidity u osôb mladších ako 50 rokov (najmä u žien), s obmedzením práceschopnosti a príčinou významných ekonomických strát.

Samotný výskyt aj prevalencia migrény so zvyšujúcim sa vekom klesá. Jednoročná prevalencia u tejto špecifickej podskupiny pacientov tvorí približne 10 % (1). Migréna má najvyšší vrchol incidencie medzi 3. a 4. dekádom, ale ukazuje sa, že nástup migrény v neskoršom veku môže byť prediktorom chronického priebehu u tejto vekovej skupiny pacientov.

Typické klinické prejavy a fenotyp migrény sa menia v závislosti od veku a so zvyšujúcimi sa komorbiditami. V roku 2004 bola publikovaná štúdia, ktorá zahrňovala 260 pacientov s migrénou v širokom vekovom rozpätí od 3 do 69 rokov, kde boli pozorované výrazné rozdiely v klinických príznakoch súvisiacich s vyšším vekom. S pribúdajúcim vekom pri akútnom záchvate migrény dominuje predĺženie intervalu trvania unilaterálnej bolesti hlavy, zvýraznené pocity pulzovania, foto a fonofóbia ako aj bolesti v cervikálnej oblasti.

Naopak zhoršovanie bolesti hlavy viazané na fyzickú aktivitu klesajú s vekom (5).

Hoci migréna je menej častá u starších ľudí, preventívna liečba u týchto pacientov býva náročnejšia. Jeden z dôvodov je polyprag-

mázia, ktorá vyplýva z prítomnosti viacerých komorbidít, či už sú to psychiatrické, alebo kardiovaskulárne ochorenia, čo môže viesť k ďalšiemu zhoršeniu kvality života u starších pacientov trpiacich migrénou (2). Jedinci s migrénou majú približne 5-krát vyššie riziko rozvoja závažnej depresívnej poruchy a tým aj vyššej pravdepodobnosti prechodu do chronickej migrény (3).

Preventívna liečba zahrňuje širokú škálu rôznych skupín liečiv, ktoré však nie sú špecifické pre samotnú liečbu migrény. Majú niekedy nedostatočnú účinnosť, často neznášanlivosť a slabú adherenciu u geriatrickej populácie (4).

Terapia toho devastujúceho ochorenia sa významne posunula s príchodom „novej éry“ anti CGRP (Calcitonin Gene-Related Peptide)

INZERCE

INZERCE

monoklonálnych protilátok, zameraných priamo a špecificky na CGRP alebo jeho receptor.

Jedným z tejto skupiny monoklonálnych protilátok je aj fremanezumab, čo je plne humanizovaná mAb (IgG2Δa), selektívne a špecificky zameraná na CGRP, s preukázanou účinnosťou a dlhodobou bezpečnosťou pri preventívnej liečbe migrény u dospelých.

Boli publikované súhrnné analýzy podskupiny pacientov v troch randomizovaných, dvojito zaslepených a placebo kontrolovaných štúdiách fázy 3 (HALO CM, HALO EM a FOCUS).

HALO CM a HALO EM štúdia zahrňovala dospelých pacientov vo veku 18 až 70 rokov, ktorí spĺňali kritériá podľa medzinárodnej klasifikácie migrenóznych bolestí hlavy (ICHD-3 beta) počas ≥ 12 mesiacov pred zaradením do štúdie. FOCUS štúdia mala podobný dizajn ako HALO CM a HALO EM s rozdielom, že pacienti mali nedostatočnú odpoveď na 2–4 línie preventívnej liečby migrény, respektíve existovala dokázateľná kontraindikácia k užívaniu niekoľkých skupín preventívnej liečby (β -blokátory, antikonvulzíva, tricyklické antidepresíva, blokátory kalciových kanálov, blokátory receptorov pre angiotenzín II, onabotulinumtoxin A a kyselina valproová).

Hodnotená bola účinnosť, bezpečnosť a znášanlivosť fremanezumabu. Aplikácia fremanezumabu bola kvartálne alebo jedenkrát mesačne, respektívne mesačné podávanie placeba.

V závere sa ukázali konzistentné výsledky účinnosti a bezpečnosti fremanezumabu, ktorý sa javí ako dobre tolerovaný a účinný pri preventívnej liečbe epizodickej migrény (EM) a chronickej migrény (CM), u jedincov s ťažko liečiteľnou a rezistentnou migrénou (7), ale aj u pacientov vo veku ≥ 60 rokov vrátane osôb s komorbiditami (6).

Kazuistika

Pacientka 69-ročná, aktívna podnikateľka, s početnými komorbiditami, sledovaná v gastroenterologickej ambulancii pre laktózovú intoleranciu a ulceróznú kolitídu, s opakovanými relapsami na chronickej liečbe sulfasalazínom, u reumatológa pre primárny Sjörgenov syndróm a reumatoidnú artritídu na kombinovanej liečbe hydroxychlor-

ochiníumsulfátom a imunosupresívnym metotrexátom á 7 dní. Súčasne aplikovaný denosumab subkutánne 1x mesačne pre postmenopauzálnu osteoporózu. Z ďalších ochorení v osobnej anamnéze dominuje diabetes mellitus na perorálnych antidiabetikách aj so sekundárnymi komplikáciami v zmysle neuropatie, gastropatie.

Pacientka bola prvýkrát vyšetrená na našej špecializovanej ambulancii v roku 2018. Podľa anamnézy od skorej mladosti (bez presnejšieho časového upresnenia) trpela na bolesti hlavy hodnotené ako migrenózne, navštevovala neurológa, ale preskripcia liekov bola z väčšej miery riadená všeobecným lekárom.

Od roku 2018 sa začala sťažovať viac na bolesti hlavy, ktorých charakter sa menil v čase, bolesti boli hemikranické so striedavou lokalitou, niekedy difúzne pulzujúce, spojené s foto aj fonofóbiou. Popri tom udávané sporadicky vertigo. Najmarkantnejší sprievodný znak bol výrazný abdominálny dyskomfort, spojený so zvracaním a zvýšenou motilitou gastrointestinálneho traktu. Z toho dôvodu bola opakovane vyšetrená cestou urgentného príjmu, taktiež realizované kolonoskopické vyšetrenia, z gastrointestinálneho hľadiska však stav záverovaný ako stabilizovaný. U pacientky sa postupne rozvinulo subdepresívne ladenie, avšak bez trvalej medikácie a to z dôvodu žalúdočného dyskomfortu, sporadicky užívala len anxiolytiká. Doplnili sme MRI vyšetrenie mozgu s nálezom drobného tumorózneho ložiska intraaxiálne v oblasti cerebella vľavo, ktoré bolo hodnotené ako suspektná solitárna metastáza. Neurologický nález sa u pacientky nemenil, naďalej bola bez neurologickej symptomatiky.

Pacientka absolvovala celé spektrum vyšetrení, kompletný onkoskrining, vrátane celotelového PET CT, ktoré nepreukázalo žiadnu inú patológiu, len danú léziu, ktorá však nevykazovala hypermetabolický charakter.

Pacientka po dohovore s neurochirurgom podstúpila kompletnú resekciu expanzívneho ložiska v roku 2019, histologicky sa jednalo o hemangioblastóm WHO I st., bez onkologickej indikácie na chemoterapiu a rádioterapiu. Po operácii udávala parciálne zlepšenie bolestí hlavy, ktoré však v krátkom čase ďalej progredovali do pôvodnej frekvencie aj intenzity ako i s rovnakými pridruženými gastrointestinál-

nymi ťažkosťami. Z nášho hľadiska sa jednalo o náhodný nález tumorózneho expanzie a prechodné klinické subjektívne zlepšenie ťažkostí bolo v rámci „placebo“ efektu.

V súčasnosti absolvuje pravidelné 6-mesačné MRI kontroly na podnet onkológa, doteraz je však bez recidívy ochorenia.

Podľa denníka migrenika, ktorý si viedla od roku 2020, sa frekvencia migrén pohybovala približne 10x a viac za mesiac. Pacientka naďalej v akútnej fáze užívala nesteroidné antiflogistiká (nimesulid, diklofenak), taktiež rôzne kombinované preparáty a antimigrenózne čípky, ale bez efektu. Preto sme sa rozhodli nasadiť chronickú nešpecifickú preventívnu medikáciu naproxénom, amitriptylínom a topiramátom, posledný užívala takmer 4 mesiace, ale kompletná liečba musela byť vždy predčasne ukončená z dôvodu intolerancie pri pridružených dyspeptických ťažkostiach. Pre progredujúce ťažkosti bola u pacientky zahájená liečba monoklonálnou protilátkou fremanezumabom v dávke 225 mg s.c. 1x mesačne od júla 2021 s výraznou redukciou frekvencie bolestí hlavy. Už prvý mesiac po aplikácii lieku bola dokumentovaná len 3x migrenózna cefalea. Taktiež sa zmiernila intenzita spolu so zmiernením súbežných príznakov v zmysle abdominálnych ťažkostí. Pacientka liečbu veľmi dobre toleruje, bez nežiadúcich účinkov. Pri bolestiach hlavy sporadicky užíva antimigrenózne čípky.

Diskusia

Výskyt migrény a jej prechod do chronicity, ako i riziko vzniku bolesti hlavy z nadužívania liekov (MOH Medication overuse headache) u staršej populácie tvorí stále nezanedbateľnú časť z celého rozsiahleho spektra bolestí hlavy.

Vzhľadom na celosvetový nárast priemernej dĺžky života je pravdepodobné, že migréna vo vyššom veku sa v priebehu nasledujúcich desaťročí stane čoraz vážnejším problémom, pričom manažment samotnej liečby môže byť ovplyvnený ďalšími zdravotnými komplikáciami a následnou polypragmáciou.

V súčasnosti je u nás k dispozícii niekoľko peptidových monoklonálnych protilátok proti kalcitonínovému génu (CGRP) alebo receptoru CGRP (biologické liečivá) erenumab, fremanezumab a galkanezumab. U našej prezentova-

nej pacientky sme sa rozhodli pre podávanie fremanezumabu najmä z hľadiska jeho lepšej flexibility aplikačnej formy ako i dávkovacej schémy.

Záver

Fremanezumab je plne humanizovaná monoklonálna Ab (IgG2Δa), selektívne a špecificky zameraná na CGRP, s preukázanou účinnosťou a dlhodobou bezpečnosťou pri

preventívnej liečbe migrény nielen u dospelých, ale aj v populácii seniorov.

V prezentovanom prípade sa jedná o multimorbídnu pacientku, po resekcii asymptomatického hemangioblastómu v oblasti cerebella vľavo, s chronickou migrénou a so zhoršujúcimi sa klinickými príznakmi v čase. Napriek polypragmázii našťastie neprišlo k vývoju MOH (Medication overuse headache) a to najmä z dôvodu výrazných gastrointes-

tinálnych ťažkostí súvisiacich s pridruženými komorbiditami, intolerancii perorálnych liečiv, ale aj slabšej adherencii pacientky, čo však na druhej strane limitovalo ďalšie možnosti perorálnej preventívnej liečby. Po nasadení fremanezumabu došlo k výraznému zlepšeniu stavu, čím môžeme len potvrdiť klinickú účinnosť a bezpečnosť danej biologickej liečby aj u staršieho pacienta s viacerými komorbiditami.

LITERATÚRA

1. Haan J, Hollander J, Ferrari MD. Migraine in the elderly: a review. *Cephalalgia*. 2007;27:97-106.
2. Curto M, Capi M, Martelletti P, Lionetto L. How do you choose the appropriate migraine pharmacotherapy for an elderly person? *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20(1):1-3. Available from: <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1543660>.
3. Lampl C, Thomas H, Tassorelli C, Katsarava Z, Lainez JM, Lanteri-Minet M et al. Headache, depression and anxiety: associations in the Eurolight project. *J Headache Pain*. 2016;17(1):59. Available from: <https://doi.org/10.1186/s10194-016-0649-2>.
4. 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):470-485. Available from: <https://doi.org/10.1177/0333102416678382>
5. Wöber-Bingöl C, Wöber C, Karwautz A, Auterith A, Serim M, Zebeholzer K, Aydinkoc K, Kienbacher C, Wanner C, Weissely P. Clinical features of migraine: a cross-sectional study in patients aged three to sixty-nine. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14687007/>.
6. Nahas SJ, Naegel S, Cohen JM, Ning X, Janka L, Campos VR, Kra-

- senbaum LJ, Holle-Lee D, Kudrow D, Lamp CH. Efficacy and safety of fremanezumab in clinical trial participants aged ≥60 years with episodic or chronic migraine: pooled results from 3 randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 studies. 2021. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34819017/>.
7. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, Grozinski-Wolff M, Yang R, Ma Y, Aycardi E. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;319(19):1999-2008. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.4853>.

INZERCE