

Co je nového v terapii migrény?

Tomáš Nežádal

Neurologické oddělení, Ústřední vojenská nemocnice, Praha

Institut neuropsychiatrické péče, Praha

1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Migréna je jedním z nejčastějších a nejvíce omezujících neurologických onemocnění. Léčba migrény je zaměřena jednak na snížení intenzity a délky trvání samotného záchvatu bolesti hlavy a dalších obtěžujících příznaků, jednak na redukci počtu dní s migrénou. Ač nadále platí některé stávající principy, byl v současné době zaznamenán významný posun v akutní i profylaktické terapii. Základním mechanismem inovativní léčby je ovlivnění calcitonine gene-related peptide (CGRP) či jeho receptoru monoklonálními protilátkami nebo malými molekulami, gepanty.

Klíčová slova: migréna, léčby, CGRP, monoklonální protilátky, gepanty.

What's new in migraine therapy?

Migraine is one of the most common and most disabling neurological diseases. Migraine treatment is aimed at reducing the intensity and duration of the headache attack itself and other bothersome symptoms, as well as at reducing the number of migraine days. Although some existing principles continue to apply, a significant shift in both acute and prophylactic therapy has been noted. The basic mechanism of the innovative treatment is the influence of calcitonin gene-related peptide (CGRP) or its receptor with monoclonal antibodies or small molecules, gepants.

Key words: migraine, treatment, CGRP, monoclonal antibodies, gepants.

Migréna

Migréna je třetí nejčastější chorobou vůbec a podle Global Burden of Disease z roku 2019 zároveň druhou nejvíce invalidizující diagnózou celosvětově. U mladých žen je pak příčinou nejvyššího počtu dní života s postižením (years lived with disability – YLD)(1). Ve velkém souboru respondentů (n = 162 576) byla stanovena prevalence migrény 17,1 % u žen a na 5,6 % u mužů, nejčastěji v produktivním věku 30–39 let (2).

V poslední klasifikaci ICHD-3 (3) dělíme migrénu **podle frekvence** záchvatů na **epizodickou** (EM) s frekvencí od 1 do 14 dnů s bolestí hlavy za měsíc – monthly migraine days (MMD), z té lze ještě vydělit její vysoce frekventní variantu s 8–14 MMD, a **chronickou** (CM, ≥ 15 dní s bolestí hlavy,

z toho nejméně 8 MMD). **Podle typu** rozeznáváme migrénu bez aury a s aurou, která je méně častá (30 %), stejně jako specifické formy: s kmenovými příznaky – hemiplegickou nebo retinální. **Podle komplikací:** při trvání delším než 72 hodin hovoříme o migrenózním statusu nebo o kontinuální auře (aura continua), vzácně může vzniknout i ischemická cévní mozková příhoda v povodí arteria cerebri posterior. Mezi časté **komorbidity migrény** patří jiná chronická bolest, úzkost, deprese a obezita, které tak tvoří další riziko chronifikace onemocnění. Rizikem, zejména u chronické migrény, je až u 70 % pacientů vznik přidružené **bolesti hlavy vyvolané nadužíváním léčiv** (medication-overuse headache; MOH), jejíž terapie bývá obtížná.

Akutní léčba migrény

Nesteroidní antirevmatika a neopioidní analgetika

Nadále platí, že nesteroidní antirevmatika (NSA) a neopioidní analgetika jsou standardní jednoduchou a snadno dostupnou léčbou u málo častých migrén (≤ 4 MMD), které tvoří většinu případů. V roce 2014 byly prezentovány výsledky retrospektivní italské studie u 741 osob s migrénou. Nejčastěji předepisovanými NSA byly nimesulid, ketoprofen a ibuprofen, u kterých byl zjištěn signifikantně vyšší počet pacientů s kompletní úlevou od bolesti (72 %, 67 % a 59 %) ve srovnání s těmi, kteří měli úlevu jen částečnou nebo žádnou (4). S výhodou se pak užívají rozpustné formy NSA (kyselina acetylsalicylová, nimesulid), rychle

se vstřebává dextetoprofen a při zvracení volíme čípky (indometacin). Při menstruační migréně lze užít krátkodobou profylaxi NSA, např. naproxen (na Slovensku je užíván i jako profylaxe migrény) a nimesulid. NSA podáváme i v případě kontraindikace nebo intolerance triptanů. V těhotenství je lékem první volby léčby bolesti hlavy paracetamol. Kombinované preparáty, zejména s kofeinem, často přispívají ke vzniku MOH. Opiáty u migrény nemají efekt.

Triptany

Jako specifická léčba záchvatů migrény jsou za posledních 20 let pevně ukotveny triptany, agonisté serotoninových receptorů 5-HT_{1B/1D}, které hrají podstatnou roli v rozvoji záchvatu migrény. Ve studiích prokázaly jednoznačný efekt oproti placebo i v úlevě od bolesti do dvou hodin od podání oproti NSA. Klasickým referenčním zástupcem je **sumatriptan**, který je dostupný ve všech potřebných lékových formách (tedy i intranazální a intramuskulární) a některá jeho generika jsou plně hrazena pojišťovnou. V ČR je k dispozici i eletriptan, zolmitriptan a s delším poločasem naratriptan. Nedostupné jsou již rizatriptan a frovatriptan, almotriptan u nás nikdy nebyl registrován. Triptany s delším poločasem lze využít i jako krátkodobou profylaxi menstruační migrény. Užívání triptanů v těhotenství není podle registrů spojeno s vyšším rizikem vývojových vad nebo nežádoucích účinků u kojenců. Doporučen je sumatriptan pro nejbohatší zkušenosti (5). MOH z nadužívání triptanů se však stává častou komplikací a při vedení terapie migrény ho musíme mít na paměti.

Ditany

Prvním zástupcem nové skupiny farmak – **ditanů** – je **lasmiditan**, selektivní agonista serotoninového receptoru 5-HT_{1F}. Výhodou selektivního ovlivnění 1F podjednotky receptoru je absence vazokonstrikčních nežádoucích účinků. Je lipofilní, prochází hematoencefalickou bariérou (HEB) a působí tedy i centrálně. Ve studiích byl prokázán signifikantní efekt v ústupu bolestí hlavy do dvou hodin po podání i u doprovodných příznaků, jako je nauzea a světloplachost. Nežádoucí účinky (NÚ): vertigo a únava nevedly k ukončení terapie. Pro možné sedativní NÚ je doporučeno

Tab. 1. Skupiny perorální profylaktické léčby v ČR (podle SPC)

Skupina 1	Topiramát
Skupina 2	Valproát*
Skupina 3	Betablokátory (metoprolol, propranolol [§] , bisoprolol [§])
Skupina 4	Antidepresiva (amitriptylin a venlafaxin [§])
Skupina 5	Blokátory 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

po podání 8 hodin neřít motorové vozidlo. Lasmiditan 50 a 100 mg je nyní registrován k akutní léčbě migrény, v případech intolerance triptanů (6). Vstup na český trh je zvažován.

Gepanty

Tito noví antagonisté CGRP (calcitonin gene-related peptide) receptoru jsou na rozdíl od níže uvedených CGRP protilátek malé molekuly, které však také neprocházejí přes hamatoencefalickou bariéru a působí periferně. Z relativně velké skupiny derivátů je k dispozici ubrogepant (USA) a rimegepant (USA, Evropa).

Rimegepant 75 mg je u nás registrován pro akutní podání a je možné jej užívat i jako profylaktickou léčbu (uvedeno níže). Ve studii bylo po perorálním podání rozpustné tablety dosaženo odeznění bolesti do 2 hodin u větší části pacientů než u placebo (21 % vs. 11 %, $p < 0,0001$) a úlevu od nejvíce obtěžujících příznaků (MBS – most bothersome symptoms) (35 % vs. 27 %, $p = 0,0009$). Nejčastějším NÚ byla nauzea (rimegepant $n = 11$ (2%); placebo $n = 3$ (< 1%) a uroinfekce (rimegepant $n = 10$ (1%); placebo $n = 4$ (1%)) (7).

Profylaktická léčba migrény

Perorální profylaxe

K profylaktické terapii migrény přistupujeme při frekvenci záchvatů ≥ 4 /měsíc, při jejich výrazné interferenci s denními aktivitami, při neefektivitě, závažných nežádoucích účincích nebo kontraindikaci akutní terapie. Profylaxe je preferována i u vzácnějších podforem migrény: hemiplegické, kmenové, s prodlouženou aurou nebo při anamnéze spojitých cévních příhod. Nasazení preventivní léčby je metodou volby i u MOH.

Vždy musíme zvážit přínos a potenciální rizika každodenního užívání léčby. Současná evidence-based perorální profylaktická medikace v ČR byla stanovena

na základě světových doporučení a regionálně dostupných preparátů a je uvedena v **tabulce 1** (8). Antiepileptika (ASM – anti-seizure medication) jsou pro svůj dobrý efekt rozděleny do dvou skupin.

Stávající perorální profylaktická léčba má svá úskalí. Počet respondérů, tedy pacientů s 50% redukcí MMD, pro všechna perorální profylaktika se pohybuje ve velkém vzorku pacientů ($n = 8688$) kolem 45 % (9). Ovšem pravděpodobnost, že pacient setrvá na terapii, je vlivem malého efektu, dlouhé doby jeho nástupu, nežádoucích účinků nebo non-koncordance nízká. Po 6 měsících tak v uvedené studii užívá profylaxi 26–29% a po 12 měsících jen 17–20% pacientů (9).

Nová možnost perorální profylaxe – gepanty

Rimegepant 75mg užívaný akutně je možné podávat s efektem i jako profylaxi migrény v netypickém dávkování 1 tableta obden. V současné době však není v této indikaci hrazen ze zdravotního pojištění. Ve velké placebem kontrolované studii u 695 pacientů byl rimegepant 75 mg ($n = 348$) v 9.–12. týdnu hodnocení účinnější než placebo ($n = 347$) s dosažením redukce MMD o 4,3 oproti 3,5 dne. Studii pro NÚ ukončilo 7 pacientů (2%), kteří užívali rimegepant, a 4 (1%) pacienti na placebo (10).

Pozornost je nyní věnována studiím zejména **atogepantu 60 mg** v podání 1 tablety denně u EM i CM s předběžnými výsledky (11).

Onabotulotoxin A

Další profylaktickou možností terapie CM je aplikace **onabotulotoxinu A**. Zásadními studiemi účinnosti jsou zde PREEMPT (Phase III REsearch Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy) 1 a PREEMPT 2 (12). Obě studie byly vedeny po dobu 24 týdnů s aplikací injekcí do 31 míst v oblasti čela, spánků, týlní oblasti a krku podle pevně stanoveného protokolu

po 12 týdnech s následnou otevřenou fází. Efekt byl výraznější u pacientů po selhání 3 a více terapií. V obou studiích tvořili pacienti s MOH až dvě třetiny z celkového počtu, u kterých by tato léčba mohla být užitečná. Oproti tomu u pacientů s EM a tenzní bolestí hlavy nebyla terapie účinnější než placebo. Mezi nežádoucími účinky byly zaznamenány ptóza, svalová slabost, bolesti a blok krční páteře, parestezie a lokální kožní změny. Výsledky multicentrické otevřené studie COMPEL (13) u 715 pacientů s celkem devíti aplikacemi onabotulotoxinu po 12 týdnech (dohromady 108 týdnů) prokázaly **30% a vyšší redukcí dnů s bolestí hlavy u 75% pacientů**. Terapie podle protokolu PREEMT je k dispozici v centrech pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy, v ČR však není onabotulotoxin A v této indikaci hrazen zdravotními pojišťovnami, a tak jedna aplikace (nejméně 150 j – 1,5 balení) vyjde řádově na několik tisíc Kč. K posouzení efektu léčby jsou třeba nejméně 3 aplikace po 3 měsících.

CGRP monoklonální protilátky

V posledních třech dekadách se centra zájmu ve studiích patofyziologie migrény dostává CGRP, neuropeptid složený z 37 aminokyselin, u kterého byl zjištěn přímý vztah k aktuálnímu záchvatu migrény. Bylo prokázáno zvýšení hladin CGRP při záchvatu migrény v séru z vena jugularis. Vyšší hladina u nemocných s migrénou byla zjištěna již v interiktálním období a toto zvýšení bylo shodné u pacientů s epizodickou i chronickou migrénou. Iktální koncentrace byla vyšší než interiktální u neléčené ataky, zatímco při akutní léčbě triptany, ale i nesteroidními analgetiky, byla hladina nižší i než u kontrolní skupiny. Ze screeningového hlediska je perspektivní nový průkaz CGRP v slzách, kde je

přítomna přibližně 140krát vyšší koncentrace než v plazmě (14).

V oblasti trigeminálního ganglia je CGRP exprimován v C-vláčkách a jeho receptor v Aδ-vláčkách, která se účastní různých aspektů percepce bolesti. Ganglion trigeminale je centrálním bodem trigeminovaskulárního reflexu, který je aktivován jako ochrana proti vazokonstrikci, a tato aktivace u pacientů s migrénou vede k percepci bolesti. Protrahovaná aktivace trigeminálních drah CGRP pak může způsobovat centrální senzitivizaci cestou neuronů druhého řádu, a tedy potenciálně vést i k transformaci epizodické do chronické migrény (15). Trigeminální ganglion a dura mater nejsou za hematoencefalickou bariérou (HEB), a tak mohou být cílem působení malých anti CGRP molekul – **gepantů** (viz výše) a **monoklonálních protilátek (mAb)**.

MAb (kolem 145–16 000 Daltonů) mají vhodné vlastnosti:

- 1) Mají dlouhý poločas cirkulace v plazmě (20–45 dní) vedoucí převážně k měsíčnímu, případně až tříměsíčnímu podání se zlepšenou adherencí.
- 2) Nemají aktivní a potenciálně toxické metabolity, neboť nejsou metabolizovány v játrech, ale jsou retikuloendoteliálním systémem (RES) pozvolna štěpeny na aminokyseliny.
- 3) S tím souvisí i absence interakcí s jinými léčivými.
- 4) Výrazná cílová selektivita minimalizuje jiné vlivy léčby a zlepšuje tak jejich tolerabilitu nezávislou na mechanismu účinku.

Humanizace mAb významně redukovala jejich imunogenní potenciál. V současnosti jsou pro profylaxi migrény registrovány 4 monoklonální protilátky (**tabulka 2**). Humánní **erenumab** je kompetitivní inhibitor CGRP

receptoru a humanizované monoklonální protilátky **a eptinezumab, fremanezumab a galkanezumab** se váží přímo na CGRP a redukuje tak jeho nadbytek na trigeminálních senzických vláčkách. Potenciální rizikový vliv vzhledem k blokádě možného pozitivního vaskulárního efektu CGRP nebyl ve velkých souborech u žádných z protilátek prokázán. Efekt i snášenlivost všech protilátek jsou obdobné. V dalším textu jsou uvedeny jednak zásadní randomizované placebem kontrolované studie, jednak observační prospektivní studie, které potvrzují efektivitu a tolerabilitu CGRP protilátek v běžné klinické praxi.

Erenumab

Klinicky významný efekt erenumabu 70 a 140 mg byl prokázán u EM (**STRIVE**) a studie CM doložila konzistentní účinnost u pacientů i po selhání 1–2 profylaktických terapií a u pacientů s MOH (16). Významné zlepšení bylo pozorováno i v dotaznících kvality života. Efekt terapie trval i po 52 týdnech od počátku studie. Následující studie **LIBERTY** u nemocných, u kterých selhaly 2–4 perorální profylaxe, prokázala u 30% pacientů redukcí počtu MMD o $\geq 50\%$ ve srovnání se 14% ve skupině placebo. Nejčastějším nežádoucím účinkem byla reakce v místě vpichu (6%) v obou skupinách (17). **Italská multicentrická prospektivní observační studie** z běžné praxe sledovala indikované pacienty – po selhání účinnosti ≥ 2 perorálních profylaxí. 69,7% pacientů bylo zlepšeno o $\geq 50\%$ během prvních 3 měsíců se zaznamenáním poklesu MMD z 19 na 4 dny a 71,9% vysadilo nadužívanou akutní medikaci. Průměrné měsíční užití analgetik pokleslo z 10 na 2 a u triptanů z 5 na 1. Nejčastějším nežádoucím účinkem byla obstrukce. Alergická reakce se vyskytla pouze u 1 pacienta (18). **Pětileté otevřené**

Tab. 2. Monoklonální CGRP protilátky v profylaxi migrény

mAb	Eptinezumab	Erenumab	Fremanezumab	Galkanezumab
Typ protilátky	Humanizovaná	Plně humánní	Humanizovaná	Humanizovaná
Místo působení	Přímá vazba na CGRP	Vazba na CGRP receptor	Přímá vazba na CGRP	Přímá vazba na CGRP
Indikace	EM/CM	EM/CM	EM/CM	EM/CM
Podání	i. v. à 3 měsíce	s. c. à 28 dní	s. c. à 1 měsíc s. c. à 3 měsíce	s. c. à 1 měsíc
Dávkování (mg)	100, 300	70, 140	225, *675	120, *240
Registrace v ČR	Vyepti	Aimovig	Ajovy	Emgality
Úhrada ZP	v jednání	od 1. 2. 2020	od 1. 5. 2020	Od 1. 10. 2020

CGRP – calcitonin gene-related peptide; mAb – monoklonální protilátka, EM/CM – epizodická/chronická migréna; i. v. – intravenózně; s. c. – subkutánně; * v podání à 3 měsíce, + iniciální dávka

sledování (N = 383) následující po zaslepené randomizované studii s EM prokázalo stabilní efekt erenumabu s trvalou redukcí MMD a užití akutní medikace, snížením vlivu bolesti na denní činnosti a zlepšením kvality života. Výskyt nežádoucích účinků se během let nezvyšoval, při dávce 140 mg (N = 250) předčasně ukončilo studii 36 pacientů – jen 3 pro nežádoucí účinky, 0 pro neúčinnost. Dříve popisovaná obstrukce u některých pacientů byla redukována v průběhu let (1,8 vs. 7,0/100 pac.let) a nevedla k ukončení studie u žádného pacienta (19). V observační dánské studii **CARE** u 300 pacientů s CM činil podíl respondérů 56 % v 9.–12. týdnu a dokonce 64 % ve 41.–52. týdnu aplikace (20). Multicentrická studie **ESTEEMEN** zjistila obdobný efekt terapie u žen i mužů (21). Recentní německá studie **HER-MES** prokázala superiority efektu erenumabu „face-to-face“ oproti topiramátu s rychlejším nástupem účinku a méně NÚ (22).

Fremanezumab

Fremanezumab byl hodnocen u pacientů s EM rozdělených do tří skupin: s dávkou fremanezumabu 625 mg podanou jednorázově, s dávkou 225 mg podanou v intervalu 4 týdnů a do skupiny placebové (**HALO**). Klinicky významný účinek byl obdobný v obou aktivních skupinách. Nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími k vysazení léčby byly erytém nebo otok v místě aplikace. U vysoce frekventní epizodické a chronické migrény bylo dosaženo významné redukce dní s migrénou a normálním fungováním v práci/ve škole/v domácnosti a zlepšení koncentrace na denní činnosti (23). Bezpečností a tolerabilitou fremanezumabu se zabývala analýza 4 předchozích studií (n = 2 556), kdy nebyly zjištěny významné rozdíly ve výskytu nežádoucích účinků oproti placebo, kdy byly opět přítomny pouze nezávažné lokální reakce (24). Studie **FOCUS** zaměřená na EM a CM pacienty, kteří selhali na 2–4 perorálních profylaxích v posledních 10 letech, potvrdila předchozí dobré výsledky i u rezistentních případů. Nežádoucí účinky byly stejně časté (1 %) u fremanezumabu jako u placebo (25). V prospektivní multicentrické observační německo-rakouské studii **FINESSE** dosáhlo redukce $\geq 50\%$ MMD v průběhu šestiměsíčního hodnocení 48,7 % pacientů. Průměrný počet MMD se snížil z 12,7

na 6,2 dne. Průměrné skóre MIDAS pokleslo ze 74,8 na 32,8 a průměrné skóre HIT-6 z 65,9 na 56,6 bodů. Užívání akutní medikace bylo redukováno z 9,6 dne/měsíc na začátku sledování na 4,4 dne/měsíc (26). V současné době stále probíhá observační studie **PEARL** v 11 evropských zemích včetně České republiky (ČR). V průběžné analýze dosáhlo 50% redukce MMD po 6 měsících 54,7 % pacientů s EM a 30% redukce MMD 71,2 % pacientů s CM. Zlepšení disability dosáhlo v tomto období 55,8–56,1 % nemocných (27).

Galkanezumab

Studie galkanezumabu u EM (**EVOLVE-1** a **EVOLVE-2**) zjistila efekt u 120 i 240 mg. Denní analýza prokázala efekt již od prvního dne a v prvním týdnu po aplikaci byl počet respondérů v EVOLVE-1 54,3 % a v EVOLVE-2 59,4 %. Zaznamenaným nežádoucím účinkem byl pouze erytém v místě vpichu jako u předchozích protilátek (v 5 % případů) (28, 29). V dlouhodobé (12měsíční) otevřené studii u EM a CM poklesla četnost MMD obdobně a bylo rovněž dosaženo zlepšení v dotaznících kvality života. 4,8 % pacientů přerušilo studii pro nežádoucí účinky pro převážně lokální reakce. EKG, laboratorní a vitální známky byly v normě. Efekt byl pozorován již od prvního dne a v prvním týdnu po aplikaci (30). Redukce MMD byla pak obdobná i u pacientů, kteří selhali na ≥ 1 a na ≥ 2 profylaxích a na 2–4 profylaxe rezis-

tentní EM a CM (**CONQUER**) (31). Tříměsíční dvojité zaslepená studie zaměřená pouze na CM (**REGAIN**) prokázala redukci MMD z počátečních 19,4 dne na 4,6/4,8 v aktivních ramenech. Tolerabilita byla obdobná jako u placebo. Post hoc analýza pacientů z uvedených studií zaznamenala významné snížení počtu MMD i u předchozího selhání onabotulotoxinu A (32). Galkanezumab je podáván v úvodní dávce 240 mg a dále 120 mg jednou měsíčně. V italské multicentrické prospektivní observační studii (**GARLIT**) byl v souboru 163 pacientů po 6 měsících počet MMD průměrně redukován o 8 MMD u HFEM (77 % respondérů) a o 13 dní u pacientů s CM (64 % respondérů) ($p < 0,001$). Skóre MPI, HIT-6 a MIDAS se významně snížilo ($p < 0,001$). Jen 10 pacientů (6,1 %) bylo vyřazeno pro neúčinnost (33).

Eptinezumab

Eptinezumab je humanizovaná protilátka, na rozdíl od předchozích protilátek podávaná intravenózně (i. v.) jednou za 3 měsíce. Klinicky významný efekt byl prokázán ve studiích **PROMISE 1** (EM) a **PROMISE 2** (CM) v dávkách 100 a 300 mg. Statisticky významný nástup účinku byl v obou studiích pozorován od 1. dne. Redukce MMD $\geq 50\%$ bylo v léčbě EM dosaženo u 49,8 % pacientů (100 mg) a 56,3 % (300 mg) a v léčbě CM 57,6 % (100 mg) a 61,4 % (300 mg) pacientů. Již druhý den po podání i. v. infuze byla pravděpodobnost záchvatu

Tab. 3. Doporučení k nasazení a pokračování v terapii CGRP protilátkami v ČR

	Doporučení pro ČR
Nasazení CGRP protilátek	Pacienti nad 18 let s ≥ 4 MMD: <ul style="list-style-type: none"> selhání efektu nebo intolerance ≥ 2 skupin předchozích preventivních terapií (tabulka 1) selhání efektu hodnoceno po 3 měsících užívání užití alespoň 1 ASM preferováno selhání efektu nejméně u jednoho profylaktika intolerance profylaktik nebo závažné komorbidity
Ostatní profylaktická léčba	EM: zpravidla vysazení před podáním protilátek CM: ponechání předchozí terapie a vysazení podle efektu protilátek
Vysazení nadužívané akutní medikace u CM s MOH⁵	Protilátky mohou být nasazeny již při užívání nebo po vysazení akutní medikace
Vysazení CGRP protilátek	Při redukci MMD* o $\leq 50\%$ ve srovnání s předchozím stavem po prvních 3 měsících podávání Při dalších aplikacích pokles efektu $\leq 50\%$ ve 3 po sobě jdoucích měsících Přerušování podávání je zvažováno podle efektu po 12měsíčním užívání
Částečná odpověď na terapii CGRP protilátkami	Zvážení přidání perorální medikace
Kontraindikace CGRP protilátek	<ul style="list-style-type: none"> gravidní nebo kojící pacientky závislost na alkoholu a drogách závažné kardiální nebo cerebrální onemocnění na základě konzultace s příslušným odborným pracovištěm těžké mentální poruchy

migrény redukována o 45, respektive 50%. Efekt terapie byl stabilní po celou dobu 3 měsíců od podání infuze. Bezpečnostní profil je obdobný jako u placebo. U EM byl zjištěn pokles MMD $\geq 75\%$ u 22,2% (100 mg) resp. 29,7% (300 mg) pacientů, u CM byl zjištěn 75% pokles MMD $\geq 75\%$ u 26,7% (100 mg) resp. 33,1% pacientů (34, 35). Studie **PREVAIL** (CM) potvrdila dlouhodobou účinnost i snášenlivost eptinezumabu (po dobu 2 let) (36). Akutní pozitivní efekt eptinezumabu na délku trvání ataky migrény a na tíži přidružených příznaků po podání infuze byl prokázán ve studii **RELIEF** (37). Eptinezumab je v současné době v ČR registrován (zatím bez stanovení úhrady), dále probíhají hodnocení již ukončené studie 3. fáze (**DELIVER**).

LITERATURA

1. Steiner TJ, Stovner LJ, Jensen R, Uluduz D, Katsarava Z; Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. *J Headache Pain*. 2020;21(1):137.
2. Buse DC, Manack AN, Fanning KM, Serrano D, Reed ML, Turkel CC, Lipton RB. Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache*. 2012;52(10):1456-1470.
3. Nežádal T, Marková J, Bárťková A, Doležil D, Mastík J, Kotas R, Niedermayerová I, Grunermelová M, Klečka L. Mezinárodní klasifikace bolestí hlavy (ICHD-3) – oficiální český překlad. *Cesk Slov Neurol N* 2020;83/116(2):145-152.
4. Affaitati G, Fabrizio A, Lopopolo M. Use of NSAIDs for migraine attacks: Results from retrospective analysis in Italian headache center. Presented in 15th World Congress on Pain, Buenos Aires, October 6-11, 2014.
5. Spielmann K, Kayser A, Beck E, Meister R, Schaefer C. Pregnancy outcome after anti-migraine triptan use: A prospective observational cohort study. *Cephalalgia*. 2018;38(6):1081-1092.
6. Kuca B, Silberstein SD, Wietecha L, Berg PH, Dozier K, Lipton RB; COL MIG-301 Study Group. Lasmiditan is an effective acute treatment for migraine: A phase 3 randomized study. *Neurology*. 2018;91(24):e2222-e2232.
7. Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, Conway CM, Forshaw M, Stock EG, Coric V, Lipton RB. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10200):737-745.
8. Nežádal T, Marková J, Bárťková A, Klečka L. CGRP monoklonální protilátky v léčbě migrény – indikační kritéria a terapeutická doporučení pro Českou republiku. *Cesk Slov Neurol N* 2020;83/116(4):445-451.
9. Hepp, Z, Dodick DW, Varon SF, Gillard P, Hansen RN, Devine EB. Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia* 2015;35(6):478-488.
10. Croop R, Lipton RB, Kudrow D, Stock DA, Kamen L, Conway CM, Stock EG, Coric V, Goadsby PJ. Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10268):51-60.
11. Lipton RB, Pozo-Rosich P, Blumenfeld A, Li Y, Severt L, Stokes JT, Creutz L, Gandhi P, Dodick D. Effect of Atogepant for Preventive Migraine Treatment on Patient-Reported Outcomes in the Randomized, Double-blind, Phase 3 ADVANCE

CGRP protilátky – aktuální situace v ČR

Úhrada CGRP protilátek je vázána na Centra pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy certifikovaná Sekcí pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy České neurologické společnosti ČLS JEP (Czech Headache Society – CzHS). Centra musí splňovat kritéria stanovená odbornou společností (38) a účastní se Českého registru pacientů s migrénou na biologické léčbě (**ReMig**). V současné době existuje 31 center s odpovídajícím regionálním zastoupením, 28 z nich se účastní zadávání pacientů do registru. Národní doporučení k nasazení a pokračování v terapii CGRP protilátkami je uvedeno v **tabulce 3** (8).

Trial. Neurology. 2022 Nov 17;101:1212.

12. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, DeGryse RE, Lipton RB, Silberstein SD, Brin MF; PREEMPT 2 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia* 2010;30:804-814.
13. Blumenfeld AM, Stark RJ, Freeman MC, Orejudos A, Manack Adams A. Long term study of the efficacy and safety of OnabotulinumtoxinA for the prevention of chronic migraine: COMPEL study. *J Headache Pain* 2018;19(1):13.
14. 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):1535-1543.
15. Edvinsson L. The CGRP Pathway in Migraine as a Viable Target for Therapies. *Headache*. 2018;58 Suppl 1:33-47.
16. 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;377:2123-2132.
17. Ferrari MD, Reuter U, Goadsby PJ, Paiva da Silva Lima G, Mondal S, Wen S, Tenenbaum N, Pandhi S, Lanteri-Minet M, Stites T. Two-year efficacy and safety of erenumab in participants with episodic migraine and 2-4 prior preventive treatment failures: results from the LIBERTY study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022;93(3):254-262.
18. Ornello R, Casalella 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. *Headache Pain* 2020;21(1):32.
19. 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):1716-1725.
20. Cullum CK, Do TP, Ashina M, Bendtsen L, Hugger SS, Iljazi A, Gusatovic J, Snellman J, Lopez-Lopez C, Ashina H, Amin FM. Real-world long-term efficacy and safety of erenumab in adults with chronic migraine: a 52-week, single-center, prospective, observational study. *J Headache Pain*. 2022;23(1):61.
21. Ornello R, Baraldi C, Guerzoni S, Lambru G, Fuccaro M, Raffaelli B, Gendolla A, Barbanti P, Aurilia C, Cevoli S, Favoni V, Vernieri F, Altamura C, Russo A, Silvestro M, Dalla Valle E, Manciola A, Ranieri A, Alfieri G, Latysheva N, Filatova E, Talbot

Závěr

Migréna je nejčastějším typem bolesti hlavy s výraznou disabilitou. V současné době se otvírají nové možnosti účinné cílené profylaktické terapie – CGRP monoklonální protilátky. Ve studiích i praxi byla dokázána jejich velmi dobrá účinnost u EM, CM i CM s nadužíváním akutní terapie. Nespornou výhodou je frekvence aplikace mAb jednou měsíčně nebo čtvrtletně. Nemají interakce s jinými terapeutiky. Nebyly popsány závažné nežádoucí účinky a dlouhodobá tolerance je také dobrá. Malí antagonisté CGRP receptoru – gepanty jsou nyní velmi dobře tolerovanou, ale nákladnou formou akutní léčby migrény, též s výhledem možnosti preventivní léčby. Onabotulotoxin A prokázal efekt u farmakorezistentní CM.

- J, Cheng S, Holle D, Scheffler A, Nežádal T, Čtrnáctá D, Šipková J, Matoušová Z, Sette L, Casalella A, Maddestra M, Viola S, Affaitati G, Giamberardino MA, Pistoia F, Reuter U, Sacco S. Gender Differences in 3-Month Outcomes of Erenumab Treatment-Study on Efficacy and Safety of Treatment With Erenumab in Men. *Front Neurol*. 2021;12:74341.
22. Ehrlich M, Hentschke C, Sieder C, Maier-Peuschel M, Reuter U. Erenumab versus topiramate: post hoc efficacy analysis from the HER-MES study. *J Headache Pain*. 2022;23(1):141.
23. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, Grozinski-Wolf M, Yang R, Ma Y, Aycardi E. Effect of Fremanezumab Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018;319:1999-2008.
24. Silberstein SD, McAllister P, Ning X, Faulhaber N, Lang N, Yeung P, Schiemann J, Aycardi E, Cohen JM, Janka L, Yang R. Safety and Tolerability of Fremanezumab for the Prevention of Migraine: A Pooled Analysis of Phases 2b and 3 Clinical Trials. *Headache*. 2019;59(6):880-890.
25. Ferrari MD, Diener HC, Ning X, Galic M, Cohen JM, Yang R, Mueller M, Ahn AH, Schwartz YC, Grozinski-Wolf M, Janka L, Ashina M. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet* 2019;394(10203):1030-1040.
26. Shankin C, Broessner G, Gaul Ch, Kraya T, Hamann X, Haertel B, Neeb L, Straube A. Response to fremanezumab in migraine patients with and without prior aCGRP mAbs – preliminary data from the FINESSE study. *MTIS 2022 Cephalalgia Abstracts*. *Cephalalgia*. 2022;42(1_suppl):1-101.
27. Ashina M, Mitsikostas DD, Amin FM, Kotturk P, Sahin G, Shankin CJ, Dorman PJ, Pozo-Rosich P, Lyras L, Myers C, Ahn A, Tassorelli C. Effectiveness of Fremanezumab for the Preventive Treatment of Migraine: Second Interim Analysis of the Observational PEARL Study. *MTIS 2022 Cephalalgia Abstracts*. *Cephalalgia*. 2022;42(1_suppl):1-101.
28. Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, Carter JN, Ailani J, Conley RR. Evaluation of Galcanezumab for the Prevention of Episodic Migraine: The EVOLVE-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2018;75(9):1080-1088.
29. Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, Ossipov MH, Kim BK, Yang JY. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia* 2018;38:1442-1454.

30. Camporeale A, Kudrow D, Sides R, Wang S, Van Dycke A, Selzler KJ, Stauffer VL. A phase 3, long-term, open-label safety study of Galcanezumab in patients with migraine. *BMC Neurol* 2018;18(1):188.
31. Mulleners WM, Kim BK, Láinez MJA, Lanteri-Minet M, Pozo-Rosich P, Wang S, Tockhorn-Heidenreich A, Aurora SK, Nichols RM, Yunes-Medina L, Detke HC. Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol*. 2020;19(10):814-825.
32. Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, Friedman DI, Selzler KJ, Aurora SK. Galcanezumab in chronic migraine. The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology* 2018;91(24):e2211-e2221.
33. Vernieri F, Altamura C, Brunelli N, Costa CM, Aurilia C, Egeo G, Fofi L, Favoni V, Pierangeli G, Lovati C, Aguggia M, d'Onofrio F, Doretta A, Di Fiore P, Finocchi C, Rao R, Bono F, Rianeri A, Albanese M, Cevoli S, Barbanti P; GARLIT Study Group. Galcanezumab for the prevention of high frequency episodic and chronic migraine in real life in Italy: a multicenter prospective cohort study (the GARLIT study). *J Headache Pain*. 2021;22(1):35.
34. Ashina M, Saper J, Cady R, Schaeffler BA, Biondi DM, Hirman J, Pederson S, Allan B, Smith J. Eptinezumab in episodic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). *Cephalalgia*. 2020;40(3):241-254.
35. Lipton RB, Saper J, Ashina M, Biondi D, Bhattacharya S, Hirman J, Schaeffler B, Cady R. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of eptinezumab for the preventive treatment of chronic migraine: Results of the PROMISE-2 (PREvention Of Migraine via Intravenous eptinezumab Safety and Efficacy-2) trial. *Neurology* 2018;90:E2193-E2194u.
36. Kudrow D, Cady RK, Allan B, Pederson SM, Hirman J, Mehta LR, Schaeffler BA. Long-term safety and tolerability of eptinezumab in patients with chronic migraine: a 2-year, open-label, phase 3 trial. *BMC Neurol*. 2021;21(1):126.
37. Ailani J, McAllister P, Winner PK, Chakhava G, Krog Joassien M, Lindsten A, Sperling B, Ettrup A, Cady R. Rapid resolution of migraine symptoms after initiating the preventive treatment eptinezumab during a migraine attack: results from the randomized RELIEF trial. *BMC Neurol*. 2022;22(1):205.
38. Nežádal T. Stanovisko Sekce pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy České neurologické společnosti ČLS JEP k personálnímu a technickému vybavení Center pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy a ke způsobu organizace jejich sítě se zaměřením na biologickou léčbu migrény. *Cesk Slov Neurol N* 2022;85(3):263-265.