

CGRP monoklonální protilátky v profylaktické léčbě migrény

MUDr. Tomáš Nežádal, Ph.D.

Neurologické oddělení Ústřední vojenské nemocnice, Institut neuropsychiatrické péče,

1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Profylaktická léčba frekventní epizodické a chronické migrény je často neúspěšná. V posledních letech je v terapeutických postupech zaměřena pozornost na jednotlivé články patofyziologického řetězce vzniku migrény. Klíčovým periferním i centrálním působkem je Calcitonin Gene-Related Peptid (CGRP). Data vycházející ze studií s monoklonálními protilátkami (mAb) ukazují, že tato specifická blokáda dráhy CGRP může poskytnout novou účinnou a bezpečnou preventivní léčbu migrény.

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

CGRP monoclonal antibodies for migraine prophylaxis

Prophylactic treatment of frequent episodic and chronic migraine is often unsuccessful. In recent years, the therapeutic procedures have focused on the particular segments of the pathophysiological chain of migraine. Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) is a key peripheral and central agent. Data emerging from trials with monoclonal antibodies (mAb) suggest that this specific blockade of the CGRP pathway may provide an effective and safe novel preventive therapeutic approach in migraine.

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

Stávající profylaktická terapie migrény

Migréna je třetí nejčastější chorobou vůbec (z 310 hodnocených) a zároveň šestou nejvíce handicapující diagnózou celosvětově podle zprávy Světové zdravotnické organizace (WHO, 2013). Prevalence migrény byla ve velkém souboru respondentů ($n = 162\,576$) stanovena na 17,1 % u žen a na 5,6 % u mužů, nejčastěji mezi třicátníky až čtyřicátníky, a je velmi pravděpodobné, že její výskyt bude stoupat, zejména u žen. Chronická migréna (CM) se vyskytuje u 1–3 % pacientů (Diamond et al., 2007). V případě nízkofrekventní migrény – do čtyř dnů s migrénou v měsíci (MMD) – je v převážné většině případů dostatečná akutní léčba (triptany a analgetika). 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 u vzácnějších podforem migrény: hemiplegické, kmenové, s prolongovanou aurou nebo při anamnéze migrenózního infarktu. Vždy musíme zvážit přínos a potenciální rizika každodenního užívání léčby. V tabulce 1 je uvedena evidence-based profylaktická léčba, jak ji uvádějí světové guidelines (Evers et al., 2009; Silberstein et al., 2012; Nobuo et al., 2013; Duncan et al., 2018; Dodick et al., 2010).

Současná perorální profylaktická léčba má svá úskalí. Počet respondérů (50% redukce MMD) pro všechna perorální profylaktika se pohybuje kolem 45 % (z 8 688 respondérů s CM) (Hepp et al., 2015). Ovšem pravděpodobnost, že pacient vydrží na terapii, je vlivem malého efektu,

dlouhé doby jeho nástupu, nespecifity léčby, nežádoucích účinků nebo incompliance nízká, po 6 měsících léčbu užívá 25 %, po 12 měsících jen 14 % pacientů (Hepp et al., 2015). Jako farmakorezistentní je označována epizodická (EM), chronická (CM) nebo chronická migréna s MOH (Medicine-Overuse Headache – bolest hlavy z nadužívání medikace), u kterých selhaly ≥ 2 profylaktické terapie, každá z jiné skupiny léčiv s prokázanou účinností (například antiepileptika a betablokátory). V případě farmakorezistentní migrény pak lze zvážit nákladnější formy terapie, jako jsou specifické CGRP monoklonální protilátky.

CGRP v patofyziologii migrény

Od 90. let minulého století se do centra zájmu ve studiích patofyziologie migrény do-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Tomáš Nežádal, Ph.D., nezadal@gmail.com
Neurologické oddělení Ústřední vojenské nemocnice, Institut neuropsychiatrické péče,
1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, U Vojenské nemocnice 1 200, 169 02 Praha 6

Cit. zkr: Neurol. praxi 2019; 20(5): 356–360
Článek přijat redakcí: 5. 8. 2019
Článek přijat k publikaci: 30. 8. 2019

Tab. 1. Profylaktická léčba migrény (podle světových guidelines)

Používané léčivo s uvedením obvyklé denní dávky	EFNS Guidelines	AHS/AAN Guidelines	JHS Guidelines	SIGN	PREEMT
Propranolol (mg)	40–240	120–240	20–60	80–160	
Metoprolol (mg)	50–200	47,5–200	40–120		
Atenolol (mg)				50–200	
Topiramát (mg)	25–100	25–200	50–200	50–100	
Valproát/divalproex (mg)	500–1 800	400–1 000	400–600	400–1 500	
Flunarizin (mg)	5–10			10	
Amitriptylin (mg)	50–150	25–150	10–60	25–150	
Kandesartan (mg)	16	16	8–12	16	
Onabotulotoxin A (j)					155–195

AHS/AAN – American Headache Society/American Academy of Neurology; EFNS – European Federation of the Neurological Societies; JHS – Japanese Headache Society; SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network; PREEMT – Phase III REsearch Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy

Tab. 2. Monoklonální CGRP protilátky v profylaxi migrény

mAb	Eptinezumab	Erenumab	Fremanezumab	Galcanezumab
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. á 3 měsíce	s.c. á 1 měsíc	s.c. á 1 měsíc	
s.c. á 3 měsíce*	s.c. á 1 měsíc			
Dávkování (mg)	100, 300	70, 140	225, *675	120, 240
Registrace v ČR	ne	ano, Aimovig	ano, Ajovy	ano, Emgality

CGRP – Calcitonin Gene-Related Peptide; EM/CM – epizodická/chronická migréna; i.v. – intravenózní; s.c. – subkutánní

stává Calcitonin Gene-Related Peptid (CGRP), neuropeptid složený z 37 aminokyselin, vyskytující se v mnoha lokalizacích centrálního i periferního nervového systému, a u kterého byl prokázán přímý vztah k aktuálnímu záchvatu migrény. Trigeminální CGRP vzhledem ke svému vlivu na vazodilataci, aktivaci mastocytů, vzniku tzv. neurogenního zánětu a periferní senzitivizaci tvoří zásadní roli v periferní části celého děje. Periferní trigeminální aferenty jsou hlavním zdrojem CGRP, neboť v plazmě derivovaný peptid neproniká hematoencefalickou bariérou (HEB) do oblasti ventroposteromediálního (VPM) thalamického jádra. Naproti tomu v některých částech mozkového kmene, důležitého integračního místa senzorických signálů z periferie, včetně trigeminálního ganglia, byla ve studiích se značenými antagonisty CGRP receptoru prokázána exprese jeho součástí: Receptor Activity Modifying Protein 1 (RAMP 1) a Calcitonin-Like Receptor (CLR). Tato místa zahrnují senzorická centra, jádra hlavových nervů a dráhy směřující do hypothalamu a thalamu a svědčí pro více úrovní působení CGRP v daném prostoru. V této souvislosti je zajímavé, že právě některé tyto oblasti mozkového kmene nejsou chráněny HEB a tedy anti-CGRP terapeutika nemusí postupovat do CNS, aby měla efekt (Edvinsson, 2018). Zásadní práce Goadsbyho

a Edvinssona prokázala zvýšení hladin CGRP při atace migrény v séru v centrálním (vena jugularis) a ne v periferním řečišti (Goadsby et al., 1990). Klíčová role CGRP byla potvrzena stimulací ganglion trigeminale se vzestupem hladin CGRP v kranální cirkulaci a tyto hladiny byly významně sníženy podáním sumatriptanu a dihydroergotaminu. Dodatečný výzkum doplnil pozorování, že pokles hladiny CGRP odpovídá snížení intenzity bolesti během léčby sumatriptanem, a tak může predikovat efekt terapie (Juhasz et al., 2005). Naopak intravenózní podání CGRP vyvolalo bolest hlavy u migreniků a ne u zdravých dobrovolníků, přesný mechanismus této zvýšené citlivosti k CGRP zůstává nejasný (Edvinsson, 2018). Letošní publikace hodnotila koncentraci CGRP v slzách (přítomna přibližně 140x vyšší koncentrace než v plazmě) u pacientů s migrénou a u zdravých dobrovolníků. Byla zjištěna vyšší koncentrace u nemocných s migrénou již v interiktálním období a toto zvýšení bylo shodné u pacientů s epizodickou i chronickou migrénou. Iktální hladina byla vyšší než interiktální u neléčené ataky, zatímco při akutní léčbě (převážně triptany, ale i nesteroidní analgetika) byla hladina nižší i než u kontrolní skupiny (Kamm et al., 2019). Vyšetření slz může být tedy potenciální screeningovou metodou pro pacienty s migrénou.

CGRP monoklonální protilátky (mAb)

Vzhledem k důkazům, že část CGRP receptorů se nachází mimo HEB a dříve testované anti-CGRP malé molekuly (gepanty) měly efekt i mimo HEB, velké molekuly jako mAb začaly být testovány pro léčbu migrény. mAb mají výbornou cílovou specifitu minimalizující toxicitu v jiných místech častou u gepantů. Mají dlouhý poločas 20–45 dní (například erenumab 21, fremanezumab 45 dní), tedy mohou být podávány jednou měsíčně i méně často. Jak bylo uvedeno, mAb mají vysokou molekulovou hmotnost (kolem 145–16 000 Daltonů), zcela minimálně procházejí HEB (1 : 1 000) a nemají lékové interakce. Jsou pozvolna eliminovány retikuloendoteliálním systémem (RES). Ačkoli se mohou vyskytnout nečetné lokální komplikace při subkutánním nebo intravenózním podání, humanizace mAb významně redukovala jejich imunogenní potenciál. V současnosti klinickými studiemi v profylaxi migrény prochází čtyři monoklonální protilátky a tři jsou již registrovány (tabulka 2).

Humánní erenumab je kompetitivní inhibitor CGRP receptoru a humanizované monoklonální protilátky fremanezumab, galcanezumab a eptinezumab se váží přímo na CGRP.

Anti-CGRP mAbs (tedy eptinezumab, galcanezumab a fremanezumab) redukuje nadbytek CGRP na trigeminálních senzorických vláknech. Fremanezumab se váže na C-terminální epitop CGRP a tím mu brání ve vazbě na receptor. Rychlost vazby na peptid a následné disociace – odpojení se u uvedených 3 mAb liší, klinický význam však zatím není zřejmý. Erenumab jako jediná z mAb s vysokou afinitou obsazuje vazebné místo na CGRP receptoru. Potenciální výhodou selektivní blokády CGRP receptorů je absence interference s funkcí jiných receptorů, na které se ligand váže. Na druhou stranu si musíme uvědomit, že tato vlastnost může snižovat potenciální víceúrovňovou účinnost (Edvinsson, 2018).

V současnosti stále probíhají studie fáze II a III u pacientů s EM a CM.

Erenumab

Ve studii s erenumabem u EM (STRIVE) bylo randomizováno celkem 955 pacientů: 317 pacientů užívalo dávku 70 mg, 319 pacientů dávku 140 mg a 319 pacientů dostávalo placebo. Počet dní s migrénou byl redukován o 3,2 ve skupině

s dávkou 70 mg, o 3,7 u dávky 140 mg a jen o 1,8 při podávání placebo ($p < 0,001$). Redukce počtu dní s migrénou o 50 % a více bylo dosaženo u 43,3 % pacientů (Goadsby et al., 2017). Zlepšení hodnocení v dotaznících bolesti hlavy a kvality života bylo klinicky významné u středně těžké a těžké migrény a výraznější v rameni s dávkou 140 mg než 70 mg erenumabu.

V klinické studii u CM ($n = 667$) bylo rozložení pacientů obdobné a bylo dosaženo redukce počtu dní s migrénou (-6,6 dne při podávání 70 mg a 140 mg oproti -4,2 dne ve skupině s placebem). Významné zlepšení bylo pozorováno i v dotaznících (MIDAS – Migraine disability assessment test, HIT-6TM – Head impact test, MSQ – Migraine-specific quality of life questionnaire). Nežádoucí účinky byly zjištěny u 45 % pacientů v aktivních skupinách a nejčastěji to byly bolesti v místě vpichu, respirační infekty a nauzea. Vedly k vysazení léčby jen u čtyř pacientů, a to v případě dvou z nich v placebové skupině a dvou ve větvi s dávkou 70 mg. Erenumab prokázal též konzistentní účinnost u pacientů s CM po selhání 1–2 profylaktických terapií a u pacientů s MOH. Efekt terapie trval i po 52 týdnech od počátku studie.

Recentní studií s erenumabem je LIBERTY ($n = 246$), 12týdenní dvojité slepé placebo kontrolovaná studie, placebo : 140 mg erenumabu 1 : 1 u pacientů s epizodickou migrénou, u kterých selhaly 2–4 perorální profylaxe. Na konci zaslepené fáze došlo u 30 % pacientů k redukci počtu MMD o ≥ 50 % ve srovnání se 14 % ve skupině placebo. Nejčastějším nežádoucím účinkem byla reakce v místě vpichu (6 %) v obou skupinách. V současné době stále probíhá dvouletá extenze uvedené studie (Reuter et al., 2018).

Potenciální vliv erenumabu na prokrvení myokardu byl sledován v zaslepené studii u pacientů se stabilní anginou pectoris. Čas do vzniku anginózní bolesti a ST deprese po intravenózním podání erenumabu 140 mg nebo placebo byl v obou skupinách obdobný (500 versus 508 s, respektive 407 versus 420 s), tedy negativní vliv nebyl u rizikové skupiny pacientů prokázán (Depre et al., 2018).

Fremanezumab

Fremanezumab byl hodnocen u 875 pacientů s EM rozdělených do tří skupin: s vyšší dávkou fremanezumabu 625 mg podanou jednorázově, s dávkou 225 mg podanou v intervalu čtyř týdnů

a do skupiny placebové. Po 12 týdnech podávání poklesl průměrný počet MMD z 8,9 na 4,9 ve skupině s podáváním injekcí jednou měsíčně z 8,9 na 4,9 a z 9,3 na 5,3 při jednorázovém podání vyšší dávky. Nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími k vysazení léčby byly erytém nebo otok v místě aplikace ($n = 3$), průjem ($n = 2$), úzkost ($n = 2$) a deprese ($n = 2$) (Dodick et al., 2018).

U vysoce frekventní epizodické a chronické migrény ($n = 1130$) bylo dosaženo významného zlepšení ve dnech s migrénou, o 4,3 dne při kvartálním podání 625 mg, 4,6 při aplikaci 225 mg jednou měsíčně a 2,5 dní na placebo. Počet respondérů při výše uvedených dávkovacích schématech činil 38 %, 41 %, respektive 18 % při podání placebo ($p < 0,001$ v obou případech) akutní medikací a zvýšil se poměr respondérů. Ve studii byla zjištěna elevace jaterních enzymů u pěti pacientů (1 %) v obou aktivních skupinách a třech pacientů (< 1 %) na placebo (Silberstein et al., 2017).

Bezpečností a tolerabilitou fremanezumabu se zabývala analýza čtyř předchozích studií z roku 2019 ($n = 2556$), kdy nebyly zjištěny významné rozdíly ve výskytu nežádoucích účinků oproti placebo, kdy opět nejčastější byly nezávažné lokální reakce (Silberstein et al., 2019). Z hlediska kvality života, u pacientů s EM i CM bylo při podání fremanezumabu ve srovnání s placebem dosaženo zvýšení počtu dní bez bolesti hlavy s normálním fungováním v práci/ve škole/v domácnosti a zlepšení koncentrace na denní činnosti (vše $p < 0,005$) (VanderPluym et al., 2018).

Galcanezumab

Obdobných výsledků jako u předchozích mAb bylo dosaženo i ve studiích hodnotících podávání galcanezumabu u pacientů s EM. Studie EVOLVE-1 ($n = 1671$) prokázala významné snížení počtu MMD, u 120 mg o 4,7 dne a u 240 mg o 4,7 dne ($p < 0,001$) v porovnání s placebem (2,8 dne). Zaznamenaným nežádoucím účinkem byl pouze erytém v místě vpichu jako u předchozích protilátek (v 5 % případů) (Stauffer et al., 2018). Ve studii EVOLVE-2 byla redukce MMD obdobná: 4,3 (120 mg), 4,2 (240 mg), 2,3 (placebo) (Skjarevski et al., 2018). V dlouhodobé (12měsíční) otevřené studii fáze 3 ($n = 135$) u EM po podání galcanezumabu poklesla četnost MMD o 5,6 (120 mg) nebo 6,5 dne (240 mg) a bylo rovněž dosaženo zlepšení v dotaznících kvality života. 4,8 pacientů přerušilo studii pro nežádoucí účinky: převážně lokální reakce. EKG, laboratorní a vitální známky byly v normě (Camporeale et al., 2018).

Randomizovaná studie fáze 3 u pacientů s galcanezumabem u CM (REGAIN) zahrnovala tříměsíční dvojité slepé fázi a devítiměsíční otevřenou fázi s poměrem aplikace 2 : 1 : 1 (placebo : 120 mg : 140 mg) subkutánně. Z průměrného počtu 19,4 na začátku studie byly MMD redukovány o 2,7 : 4,6 : 4,8 dne ($p < 0,001$). Tolerabilita byla obdobná jako u placebo, lokální reakce pak byly čtenější u galcanezumabu 240 mg ($p < 0,001$) (Detke et al., 2018).

Tab. 3. Doporučení užití CGRP protilátek v prevenci epizodické a chronické migrény na základě provedených studií

Typ CGRP protilátky	Frekvence podání	Doporučení	Kvalita evidence	Síla doporučení
Epizodická migréna				
Eptinezumab 1 000 mg	čtvrtletně	přehodnocení	⊕⊕⊕⊕ NÍZKÁ	↑? slabé
Erenumab 70 mg	měsíčně	doporučeno	⊕⊕⊕⊕ VYSOKÁ	↑↑ silné
Erenumab 140 mg	měsíčně	doporučeno	⊕⊕⊕⊕ STŘEDNÍ	↑↑ silné
Fremanezumab 225 mg	měsíčně	doporučeno	⊕⊕⊕⊕ VYSOKÁ	↑↑ silné
Fremanezumab 675 mg	čtvrtletně	doporučeno	⊕⊕⊕⊕ STŘEDNÍ	↑↑ silné
Galcanezumab 240 mg nasycovací dávka + 120 mg	měsíčně	doporučeno	⊕⊕⊕⊕ STŘEDNÍ	↑↑ silné
Galcanezumab 240 mg	měsíčně	doporučeno	⊕⊕⊕⊕ STŘEDNÍ	↑↑ silné
Chronická migréna				
Erenumab 70 mg	měsíčně	doporučeno	⊕⊕⊕⊕ STŘEDNÍ	↑↑ silné
Erenumab 140 mg	měsíčně	doporučeno	⊕⊕⊕⊕ STŘEDNÍ	↑↑ silné
Fremanezumab 675 mg	čtvrtletně	doporučeno	⊕⊕⊕⊕ STŘEDNÍ	↑↑ silné
Fremanezumab 675 mg nasycovací dávka + 225 mg	měsíčně	doporučeno	⊕⊕⊕⊕ VYSOKÁ	↑↑ silné
Galcanezumab 240 mg nasycovací dávka + 120 mg	měsíčně	doporučeno	⊕⊕⊕⊕ STŘEDNÍ	↑↑ silné
Galcanezumab 240 mg	měsíčně	doporučeno	⊕⊕⊕⊕ STŘEDNÍ	↑↑ silné

Tab. 4. Doporučení k nasazení a pokračování v terapii CGRP protilátkami podle EHF a AHS

	Doporučení EHF1	Doporučení AHS2
Nasazení CGRP protilátek	Pacienti s EM (nad 4 MMD) nebo CM: ■ selhání ≥ 2 předchozích preventivních terapií ■ intolerance profylaktik, závažné komorbidity nebo inkompliance	Pacienti ≥ 18 let, kteří: ■ splňují diagnostická kritéria EM s auroou nebo bez aury (nad 4 MMD) nebo CM ■ netolerovali nebo neodpovídali na dvě perorální léčby
Ostatní profylaktická léčba	EM: ■ vysazení před podáním protilátek CM: ■ ponechání předchozí terapie a vysazení podle efektu protilátek ■ přerušení aplikace botulotoxinu před nasazením protilátek	■ riziko interakcí s perorálními profylaktiky je nízké ■ přidání protilátek k existující perorální léčbě a sledování účinnosti před dalšími změnami
Vysazení nadužívané akutní medikace u CM s MOHS	Protilátky mohou být nasazeny již při užívání nebo po vysazení akutní medikace	
Vysazení CGRP protilátek	Přerušení podávání je zvažováno podle efektu po 6–12měsíčním užívání	■ zhodnocení efektu po třech měsících ■ pokračování v terapii JEN: 1. při redukci MMD* o $\geq 50\%$ ve srovnání s předchozím stavem 2. zlepšení v 1 ze 3 dotazníků (MIDAS, MPFI, HIT-6) o ≥ 5 bodů (MIDAS nad 20 o 30 %)
Částečná odpověď na terapii CGRP protilátkami	Zvážení přidání perorální medikace	Bez doporučení
Kontraindikace CGRP protilátek	■ gravidní nebo kojící pacientky ■ závislost na alkoholu a drogách ■ závažné kardiální nebo cerebrální onemocnění ■ těžké mentální poruchy	

1 EHF – European Headache Federation, 2 AHS – American Headache Society, § MOH – Medicine-Overuse Headache – bolest hlavy z nadužívání medikace, * MMD – Monthly Migraine Days – počet dní s migrénou za jeden měsíc

U galcanezumabu jako jediné mAb v současnosti byl prokázán efekt u epizodické formy cluster headache. Při podávání 300 mg s.c. jednou měsíčně došlo ke klinicky významné redukci atak ve srovnání s placebem (Goadsby et al., 2019).

Eptinezumab

Eptinezumab je humanizovaná protilátka, oproti předchozím podávaná intravenózně (i.v.) v jedné dávce na tři měsíce. Dřívější studie prokázaly poločas 27 dní, kinetika je lineární a závislá na dávce (Baker et al., 2017). U pacientů s EM byly provedeny studie PROMISE (Prevention Of Migraine via Intravenous eptinezumab Safety and Efficacy) – 1 a 2. Nejsilnější efekt byl zjištěn u dávky 300 mg, kdy $\geq 50\%$ redukce MMD bylo dosaženo u 56,3 %, respektive 61 % pacientů ($p < 0,001$), výsledky u dalších dávek (30 a 100 mg) byly méně významné. Druhý den po podání IV. infuze byl výskyt záchvatů migrény redukován o 45, respektive 50 %. Efekt terapie byl stabilní i po třech měsících od podání infuze. Bezpečnostní profil byl obdobný jako u placeba (Saper et al., 2017; Lipton et al., 2018).

V případě sledování účinnosti eptinezumabu u CM (fáze 2b) po dobu jednoho roku v poměru 1:1:1:1 (300:100:30:10 mg:placebu) byl zjištěn 75% pokles MMD u 33,3 % ($p = 0,033$): 31,4%:28,2%:26,8%, versus 20,7% u placeba (Dodick et al., 2019).

Tabulka 3 uvádí kvalitu evidence a doporučení užití CGRP protilátek na základě výše uvedených studií.

Doporučení k nasazení a vysazení CGRP protilátek

Evropské i americké guidelines souhlasně doporučují nasazení CGRP protilátek v případě farmakorezistentní EM, CM a CM s MOH. Indikaci splňuje selhání efektu nebo tolerability dvou a více předchozích perorálních terapií různých skupin podávaných alespoň šest týdnů nebo onabotulotoxinu A u CM a frekvenci vyšší než čtyři dny s migrénou za měsíc. American Headache Society (AHS) ještě rozděluje EM podle počtu MMD: na 4–7 MMD s alespoň střední disabilitou (MIDAS > 11 a HIT-6 > 50) a 8–14 MMD bez nutnosti vyššího skóre MIDAS a HIT-6. Efekt CGRP protilátek je přehodnocován podle AHS po třech měsících a podle European Headache Federation (EHF) po 6–12 měsících. V případě alespoň 50% efektu se v léčbě pokračuje. V současné době není ze studií známá doba podávání nutná k udržení efektu terapie. Další doplnění a kontraindikace mAb podle EHF a AHS jsou uvedena přehledně v tabulce 4 (Sacco et al., 2019; American Headache Society, 2019).

CGRP protilátky – situace v ČR

V době publikace tohoto článku jsou v České republice (ČR) registrovány erenumab, fremane-

zumab a galcanezumab. K dispozici je erenumab 70 mg, od podzimu 2019 lze očekávat i dostupnost 140 mg předplněného pera. U pacientů předléčených profylaktickou terapií je dosaženo vyšších terapeutických cílů za pomoci dávky 140 mg, která bude i hrazenou dávkou z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Nicméně, v současné době je erenumab dostupný pouze formou individuální úhrady (§16 zákona o veřejném zdravotním pojištění), nebo pro samoplátce, dávka na jeden měsíc terapie vychází přibližně na 13 tisíc Kč. V roce 2020 očekáváme schválení úhrady pojišťovnami, která bude velmi pravděpodobně vázána na vznikající rozšířený a regionálně proporční systém Center pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy. Obdobně očekáváme úhradu i u fremanezumabu, budoucí dostupnost galcanezumabu u nás není zatím jasná.

Závěr

CGRP monoklonální protilátky jsou první specifickou profylaxi založenou na znalostech patofyziologie migrény. Četné již ukončené a probíhající studie potvrzují slibnou účinnost mAb u EM, CM i CM s nadužíváním akutní terapie. Komfortní je frekvence aplikace mAb jednou měsíčně nebo čtvrtletně. Nebyly zastiženy závažné celkové nežádoucí účinky. Zatím neznáme nutnou délku podávání nebo možnost vysazení mAb při zachování dlouhodobého efektu. Pro širší užití je limitující cena mAb.

LITERATURA

1. American Headache Society. The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice. *Headache* 2019; 59(1): 1–18.
2. Araki N, Takeshima T, Igarashi H, Shimizu T. Chronic Headache Clinical Practice Guideline Development Committee. Clinical Practice Guideline for Chronic Headache 2013. The Japanese Headache Society website.
3. Baker B, Schaeffler B, Cady R, Latham J, Whitaker T, Smith J. Rational design of a monoclonal antibody inhibiting calcitonin gene-related peptide, ALD403 (eptinezumab), to provide early onset, high efficacy, extended duration of action, and desired safety for the prevention of migraine. *Cephalalgia* 2017; 37(1_suppl): 109.
4. 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.
5. Depre C, Antalík 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): 715–723.
6. Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, Friedman DI, Selzler KJ, Aurora SK. Galcanezumab in chronic migraine. *Neurology* 2018; 91(24): e2211–e2221.
7. Diamond S, Bigal M, Silberstein SD, eLoder E, Reed M, Lipton RB. A Patterns of Diagnosis and Acute and Preventive Treatment for Migraine in the United States: Results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache* 2007; 47: 355–363.
8. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, Diener HC, Brin MF. PREEMPT Chronic Migraine Study Group. 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): 921–936.
9. 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: 1999–2008.
10. Dodick DW, Lipton RB, Silberstein S, Goadsby PJ, Biondi D, Hirman J, Smith J. Eptinezumab for prevention of chronic migraine: A randomized phase 2b clinical trial. *Cephalalgia* 2019; 39(9): 1075–1085.
11. Duncan C, Carod Artal FJ, Coulson A, O'Toole B, Scott S, Selvarajah J, Sharma S, Sleight C, Stein A, Watson DPB, West K. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Publication 155. Pharmacological management of migraine. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; February 2018.
12. Edvinsson L. The CGRP Pathway in Migraine as a Viable Target for Therapies. *Headache*. 2018 May; 58 Suppl 1: 33–47.
13. Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sándor PS. European Federation of Neurological Societies; EFNS guideline on the drug treatment of migraine-revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol.* 2009 Sep; 16(9): 968–981.
14. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol* 1990; 28: 183–187.
15. Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, Broessner G, Bonner JH, Zhang F, Saper S, Picard H, Mikol DD, Lenz RA. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *N Engl J Med* 2017; 377: 2123–2132.
16. Goadsby PJ, Dodick DW, Leone M, Bardos JN, Oakes TM, Millen BA, Zhou C, Dowsett SA, Aurora SK, Ahn AH, Yang JY, Conley RR, Martinez JM. Trial of Galcanezumab in Prevention of Episodic Cluster Headache. *N Engl J Med* 2019; 381(2): 132–141.
17. 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.
18. Juhasz G, Zsombok T, Jakab B, Nemeth J, Szolcsanyi J, Bagdy G. Sumatriptan causes parallel decrease in plasma calcitonin gene-related peptide (CGRP) concentration and migraine headache during nitroglycerin induced migraine attack. *Cephalalgia* 2005; 25: 179–183.
19. 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; <https://doi.org/10.1177/0333102419856640>.
20. Lipton RB, Saper J, Ashina M, 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–E2194.
21. 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. *Lancet* 2018; 392(10161): 2280–2287.
22. 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.
23. Saper J, Lipton RB, Kudrow DB, Hirman J, Dodick D, Silberstein S, Chakhava G, Smith J, Biondi D. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of eptinezumab in frequent episodic migraine prevention: Primary results of the PROMISE-1 (Prevention Of Migraine via Intravenous eptinezumab Safety and Efficacy–1) trial. *Cephalalgia* 2017; 37(1_suppl): 337.
24. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology* 2012; 78(17): 1337–45.
25. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, Grozinski-Wolff M, Yang R, Ma Y, Aycardi E. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *N Engl J Med.* 2017; 377(22): 2113–2122.
26. 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.
27. 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(8): 1442–1454.
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. 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. *Lancet Neurol* 2017; 16: 425–434.
30. VanderPluym J, Dodick DW, Lipton RB, Ma Y, Loupe PS, Bigal ME. Fremanezumab for preventive treatment of migraine: Functional status on headache-free days. *Neurology* 2018; 91(12): e1152–e1165.
31. World Health Organization. World Health Statistics 2013 (A Wealth Of Information Of Global Public Health). WHO Document Production Services: Switzerland, Geneva: 1–168.