

Anti-CGRP léčiva a trávicí trakt

MUDr. Vladimír Kojecský, Ph.D.

Interní oddělení, Krajská nemocnice T. Bati Zlín

Masarykova Univerzita Brno

Protilátky proti CGRP nebo jeho receptoru blokují vazodilatační účinek CGRP a jsou nejúčinnějšími antimigreniky současnosti. Receptory pro CGRP jsou přítomny v řadě tkání těla, včetně trávicího traktu. Přepokládá se, že CGRP se zde podílí na regulaci motility, sekrece, resorpce a prokrvení. Blokáda jeho působení může mít za následek řadu nežádoucích účinků. Byl např. zaznamenán vyšší výskyt obstrukce po erenumabu (anti-CGRP). Hypoteticky tato léčiva mohou ovlivňovat také hojení ulcerací gastroduodena, průběh idiopatických střevních zánětů nebo rychlost vyprazdňování žaludku.

Klíčová slova: anti-CGRP, migréna, gastrointestinální trakt.

CGRP inhibitors and gastrointestinal tract

CGRP antibodies block the vasodilating effect of CGRP and belong to the most potent antimigraine drugs available. The CGRP receptors are present in many tissues, including the gastrointestinal tract. CGRP is thought to be involved in the regulation of gastrointestinal motility, secretion, resorption and blood flow. Blockade of his action may result in a number of adverse effects. For example, a higher incidence of constipation after erenumab (anti-CGRP) has been reported. Hypothetically, these drugs may also impair gastroduodenal ulcerations healing, course of the inflammatory bowel disease or the gastric emptying rate.

Key words: anti-CGRP, migraine, gastrointestinal tract.

Migréna je časté neurovaskulární onemocnění, přesto její patofyziologie není stále podrobně probádána. Pro migrenózní ataku je typické uvolnění řady vazoaktivních látek, především serotoninu, substance P, histaminu, bradykininu s následnou vazodilatací intrakraniálních cév, exudací a vznikem sterilního perivaskulárního zánětu. Blokáda serotoninových receptorů triptany byla po dlouhou dobu základem léčby.

V současnosti se za klíčový pro patofyziologii záchvatu považuje tzv. calcitonin gene-related peptide (CGRP). Byl objeven před více než 30 lety jako produkt tkáňově specifické mRNA, genu pro calcitonin. CGRP je uvolňován aktivací trigeminovaskulárního systému. Blokáda jeho působení redukuje vazodilataci, indukovaný zánět, s následným poklesem intenzity bolesti a frekvence záchvatů (Russell

et al., 2014). Znalost role CGRP vedla k vývoji antimigrenik cílených na blokádu jeho účinku. K dispozici jsou antagonisté CGRP receptoru (tzv. gepanty, v ČR neregistrovány) nebo monoklonální protilátky (anti-CGRP) proti samotnému CGRP (fremanezumab, galcanezumab, eptinezumab – neregistrován) nebo jeho receptoru (erenumab).

Anti-CGRP jsou bezpečné látky. Závažné nežádoucí účinky byly zaznamenány pouze v několika procentech. Výskyt s léčbou spojených vedlejších účinků (tzv. TEAE) byl ve studiích srovnatelný s placebem (Rivera-Mancilla et al., 2020). Nejčastěji šlo o lokální reakce v místě aplikace, následované respiračními virovými (kolem 10 %) a močovými infekcemi. Z potíží vázaných na zažívací trakt se nejčastěji objevila nauzea, zvracení (2–6 %) a zácpa (0,6–2,6 %). Četnost průměrně nepřesáh-

la 1 %. Výjimkou byl pouze vyšší výskyt zácpy při léčbě erenumabem (Yi et al., 2020).

Tzv. „real world data“ jsou odlišná. Do registru FAERS (FDA Adverse Event Reporting System) bylo v letech 2017 až březen 2021 hlášeno celkem 43 102 nežádoucích účinků po anti-CGRP. Nejvíce jich bylo zaznamenáno po erenumabu, nejméně eptinezumabu. Rozdíl nebude souviset s konkrétní molekulou, protože koreluje s dobou, po kterou jsou přípravky registrovány a používány.

Asi pětina hlášení zahrnuje okolnosti nemedicínského charakteru (špatná technika aplikace, náhodná expozice produktu, nedodržení dávky apod.). Po jejich odečtení je nejčastější opět reakce v místě aplikace. Jiné je pořadí gastrointestinálních obtíží. Obstrukce byla zaznamenána minimálně 4x častěji než ve studiích a opět nejvíce po erenumabu.



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Vladimír Kojecský, Ph.D., kojecsky@bnzlin.cz

Interní oddělení, Krajská nemocnice T. Bati Zlín, Havl. náb. 600, 760 00 Zlín

Cit. zkr: Neurol. praxi 2021; 22(4): 315–319

Článek přijat redakcí: 15. 6. 2021

Článek přijat k publikaci: 3. 8. 2021

Nauzea je spíše vzácnější (2 % vs. 2–6 %), tak jako průjem. Hypotézu o možné kauzální souvislosti mezi gastrointestinálními potížemi a CGRP podporuje práce Falkenbergové (Falkenberg et al., 2020). Infuze CGRP vyvolala zažívací potíže u 93 % jinak zdravých dobrovolníků. Nejčastěji šlo o průjem a nucení na stolicí (44 %), následované nauzeou (40 %) a bolestí žaludku (37 %).

Mohou anti-CGRP ovlivňovat činnost trávicího traktu?

CGRP je v organismu vytvářen ve dvou izoformách, α -CGRP a β -CGRP. Obě se váží na specifický receptor CLR/RAMP1. CGRP má schopnost vazby i na amylinový AMY1 receptor (CTR/RAMP1). Klinický význam této vazby pro gastrointestinální trakt (GIT) zatím není znám.

α -CGRP je v centrálním a periferním nervovém systému exprimován především perivaskulárně. Vazodilatace při migréně souvisí s touto izoformou. Receptory pro CGRP najdeme i na buňkách jiných tkání. CGRP je součástí řady regulačních kaskád. α -CGRP se, jako vazodilatátor, podílí na kardiovaskulárních regulačních mechanismech (srdeční selhání, infarkt myokardu, hypertenze) (Preibisz, 1993), účastní se regulace glukózové homeostázy (Russell et al., 2014) a energetického metabolismu, ovlivňuje vznik zánětu a hojení ran (Russell et al., 2014).

β -CGRP byl považován za izoformu exprimovanou pouze neurony střevního nervového systému (ENS) (Mulder et al., 1988). Ukázalo se, že tato představa neplatí. Obě izoformy jsou ve variabilní míře přítomny jak v ENS, tak v centrálním nervovém systému. V trávicím traktu najdeme α -CGRP především v žaludku, ve sliznici, podélné svalovině i v myenterickém plexu. Ve střevě převládá β -CGRP. Naše znalosti vychází ze studií na zvířatech. Jaká je distribuce jednotlivých podtypů u člověka, není známo. Budou existovat mezidruhové a interindividuální odlišnosti, nicméně principiálně by jeho rozložení mělo být podobné (Makowska et al., 2018).

Fyziologická role CGRP v GIT není přesně definována. V neuronech ENS je CGRP exprimován spolu s řadou dalších transmiterů (substance P, acetylcholin). Předpokládá se proto, že

bude sdílet obdobné funkce, jako je regulace motility, prokrvení, resorpce, sekrece a bude modulovat senzoryckou reaktivitu GIT. CGRP snižuje tonus hladkých svalů a kontraktilitu především podélné svaloviny.

V animálním experimentu došlo po CGRP ke zpomalení evakuace žaludku (Lenz, 1988), které bylo vázáno α -izoformu (L'Heureux et al., 2000). Není jasné, zda jde o následek přímé aktivace receptoru, nebo jinou látkou mediováný účinek. Kandidátem je např. glukagon-like peptid 1 (GLP-1) a AMY1 receptor. α -CGRP totiž zvyšuje hladiny cirkulujícího GLP-1, který evakuaci žaludku tlumí (Nilsson et al., 2016). Stimulace AMY1 receptoru působí stejně (Young, 2005). Na supresi motility se může podílet i α -CGRP stimulovaná sekrece somatostatinu D buňkami. Cestou somatostatinu α -CGRP tlumí kyselou žaludeční sekreci. Údajů o vlivu CGRP na motilitu tenkého a tlustého střeva je minimum a pochází z animálních modelů. V jedné práci vliv zaznamenaný nebyl (Lenz, 1988), v další měl na střevu relaxační účinek (Mulder et al., 1988).

Vysvětlení, jakým mechanismem by léčba anti-CGRP mohla vyvolat zácpu, se v současnosti pohybuje v rovině domněnek. Erenumab blokuje vazbu CGRP na receptor, hladiny cirkulujícího CGRP neovlivňuje. Fremanezumab a galcanezumab snižují přímou vazbou na CGRP množství biologicky aktivních molekul.

Je možné, že cirkulující CGRP interakcí s jinými receptory nebo mediátory peristaltiku modulují. Takovou látkou může být např. GLP-1. GLP-1 tlumí kontraktilitu cirkulární svaloviny u dráždivého tračníku. Zácpa provází GLP-1 produkující tumory (Marathe et al., 2011).

Hypomotilita nebo dysmotilita střeva je jen jedním z faktorů ovlivňujících počet stolic. Roli hraje také objem střevního obsahu. CGRP stimuluje sekretorickou aktivitu sliznice. U myši vyvolal sekreční průjem (Rolston et al., 1989). Blokáda CGRP receptoru alcegepantem nebo protilátkou, laxativní působení CGRP ruší. Pro úvodní léčbu obstrukce provázející anti-CGRP by pak mohly být lepší volbou laxativa osmotická (Šaratice, Zaječická voda, laktulóza), než peristaltiku podporující projímadla stimulační (pikosulfát aj.).

Nesmíme zapomínat na interferující působení metodických vlivů. Údaje o zácpě pochází ze studií s erenumabem. Při léčbě látkami vázajícími CGRP je obstrukce mé-

ně častá (galcanezumab do 1,5 %) nebo se nevyskytl (fremanezumab). Data z klinické praxe („real life data“) jsou velmi protichůdná. Zácpa byla u erenumabu zaznamenána až u 13,5 % osob (Ornello et al., 2020). Šlo však o soubor s malým počtem osob. V mnohem rozsáhlejší (10 000 subjektů) retrospektivní práci Hoffmanna, se už zácpa vyskytla v zanedbatelném počtu (0,55 %). Podobně tomu bylo v pětiletém open-label sledování (Ashina et al., 2021). Poslední práce naznačila zajímavý fakt. Pokud se zácpa po erenumabu objevila, pak tomu bylo na začátku léčby a s postupem času mizela.

Je nutno mít na paměti, že zácpa je symptomem provázejícím řadu poruch (např. dráždivý tračník, diabetes mellitus, medikace). Jejich vliv pak může kauzální souvislost s anti-CGRP implikovat. Možným asociacím se věnoval Hoffmann a spol. Zácpa u léčených erenumabem byla častější u osob s preexistující obstrukcí nebo disponujícími faktory, jako je např. diabetes mellitus, dráždivý tračník, autonomní neuropatie apod. Pro definitivní stanovisko proto potřebujeme více metodicky kvalitních údajů.

CGRP je jedním z neuropeptidů, které se podílejí na procesu hojení ran. CGRP vazodilatací a stimulací tvorby vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VGRF) zlepšuje neovaskularizaci a prokrvení hojící se tkáně. Je prokázáno, že podání antagonistů CGRP snižuje expresi VGRF a zpomaluje angiogenezi ve slizničních defektech (Toda et al., 2008). Projev se to zhoršeným hojením ulcerací žaludku (Peskar et al., 1993). Podpurný vliv na hojení bude mít i CGRP navozená suprese kyselé žaludeční sekrece. Ve studiích s anti-CGRP zatím nebyl zaznamenán vyšší výskyt peptických ulcerací ani zhoršeného hojení ran. Důvody mohou být metodické, související s poměrně krátkým trváním studií (12–24 týdnů) a nedostatečnými počty sledovaných, kdy se tato skutečnost nemusí manifestovat.

Receptory pro CGRP se nachází na buňkách imunitního systému, které se účastní iniciace (dendritické buňky) a regulace imunitní odpovědi (lymfocyty, makrofágy, monocyty). CGRP modifikuje pro- i protizánětlivou reakci, včetně produkce cytokinů (TNF alfa, interleukiny).

Deficit CGRP nebo blokáda jeho působení by mohly přispívat k dysregulaci imunitní

INZERCE

INZERCE

reakce a aktivaci zánětu (Huang et al., 2009). Experimentální údaje ukazují, že tato hypotéza může mít klinické dopady. CGRP knock-outovaná myš je náchylnější k rozvoji experimentální (oxazolinem indukované) kolitidy (Engel et al., 2012). Podaný CGRP podporuje její zhojení (Yamasaki et al., 2020).

Jaká je role CGRP v patogenezi idiopatických střevních zánětů, jako je Crohnova

choroba a ulcerózní kolitida, není v současnosti známo. Roli však hrát může. Nižší exprese CGRP, závislá na tíži choroby, byla zjištěna u ulcerózní kolitidy (Li et al., 2013).

Závěr

CGRP s určitostí ovlivňuje trávicí trakt. Podstatné informace o mechanismu jeho účinku nám bohužel stále chybí. Lze očeká-

vat, že se s rostoucím počtem osob léčených anti-CGRP naše znalosti budou dále rozšiřovat. Dočkáme se odpovědi na otázky, zda je nutná opatrnost při podávání anti-CGRP u osob s anamnézou ulcerací gastroduodena, idiopatickými střevními záněty, obstrukcí, gastroparézou nebo zda pacienti s průjemem při dráždivém tračníku nebudou zvláště vhodnou skupinou pro léčbu anti-CGRP.

LITERATURA

1. 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: 1716–1725.
2. Engel MA, Khalil M, Siklosi N, Mueller-Tribbenese SM, Neuhuber WL, Neurath MF, Becker C, Reeh PW. Opposite Effects of Substance P and Calcitonin Gene-Related Peptide in Oxazolone Colitis. *Digestive and Liver Disease* 2012; 44(1): 24–29.
3. Falkenberg K, Bjerg HR, Olesen J Two-Hour CGRP Infusion Causes Gastrointestinal Hyperactivity: Possible Relevance for CGRP Antibody Treatment. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 2020; 60(5): 929–937.
4. Huang W, Rubinstein J, Prieto AR, Thang LV, Wang DH. Transient Receptor Potential Vanilloid Gene Deletion Exacerbates Inflammation and Atypical Cardiac Remodeling After Myocardial Infarction. *Hypertension* 2009; 53(2): 243–250.
5. Lenz JH. Calcitonin and CGRP Inhibit Gastrointestinal Transit via Distinct Neuronal Pathways. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 1988; 254(6): G920–G924.
6. L'Heureux MC, St-Pierre S, Trudel L, Plourde V, Lepage R, Poitras P. Digestive Motor Effects and Vascular Actions of CGRP in Dog Are Expressed by Different Receptor Subtypes. *Peptides* 2020; 21(3): 425–430.
7. Li FJ, Zou YY, Cui Y, Yin Y, Guo G, Lu FG. Calcitonin Gene-Related Peptide Is a Promising Marker in Ulcerative Colitis. *Digestive Diseases and Sciences* 2013; 58(3): 686–693.
8. Makowska K, Gonkowski S The Influence of Inflammation and Nerve Damage on the Neurochemical Characterization of Calcitonin Gene-Related Peptide – Like Immunoreactive (CGRP-LI) Neurons in the Enteric Nervous System of the Porcine Descending Colon. *International Journal of Molecular Sciences* 2018; 19(2): 548.
9. Marathe CS, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M. Effects of GLP-1 and Incretin-Based Therapies on Gastrointestinal Motor Function. *Experimental Diabetes Research* 2011; 2011: 1–10.
10. Mulderry PK, Ghatei MA, Spokes RA, Jones PM, Pierson AM, Hamid QA, Kanse S, Amara SG, Burrin JM, Legon S 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.
11. Nilsson C, Hansen TK, Rosenquist C, Hartmann B, Kodra JT, Lau JF, Clausen TR, Raun K, Sams A. Long Acting Analogue of the Calcitonin Gene-Related Peptide Induces Positive Metabolic Effects and Secretion of the Glucagon-like Peptide-1. *European Journal of Pharmacology* 2016; 773: 24–31.
12. 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, 32.
13. Peskar BM, Wong HC, Walsh JH, Holzer P. A Monoclonal Antibody to Calcitonin Gene-Related Peptide Abolishes Capsaicin-Induced Gastroprotection. *European Journal of Pharmacology* 1993; 250(1): 201–203.
14. Preibisz J. Calcitonin Gene-Related Peptide and Regulation of Human Cardiovascular Homeostasis. *American Journal of Hypertension* 1993; 6: 434–450.
15. Rivera-Mancilla E, Villalón CM, MaassenVanDenBrink A CGRP Inhibitors for Migraine Prophylaxis: A Safety Review. *Expert Opinion on Drug Safety* 2020; 19(10): 1237–1250.
16. Rolston RK, Ghatei MA, Mulderry PK, Bloom SR. Intravenous Calcitonin Gene-Related Peptide Stimulates Net Water Secretion in Rat Colon in Vivo. *Digestive Diseases and Sciences* 1989; 34(4): 612–616.
17. Russell FA, King R, Smillie SJ, Kodji X, Brain SD. Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology Calcitonin Gene-Related Peptide: Physiology and Pathophysiology. *Physiological Reviews* 2014; 94(4): 1099–1142.
18. Toda M, Suzuki T, Hosono K, Kurihara Y, Kurihara H, Hayashi I, Kitasato H, Hoka S, Majima M. Roles of Calcitonin Gene-Related Peptide in Facilitation of Wound Healing and Angiogenesis. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2008; 62(6): 352–359.
19. Yamasaki H, Mitsuyama K, Yoshioka S, Kuwaki K, Yamauchi R, Fukunaga S, Mori A, Tsuruta O, Torimura T. Leukocyte Apheresis Using a Fiber Filter Suppresses Colonic Injury Through Calcitonin Gene-Related Peptide Induction. *Inflammatory Bowel Diseases* 2020; 26(5): 709–719.
20. Xiaojing Y, Chen Y, Chen K, Liu M. Efficacy and Safety of CGRP Monoclonal Antibodies for the Prevention of Migraine Compared with Placebo: A Systematic Review and Meta-Analysis 2020; <https://www.researchsquare.com/article/rs-39329/v1>, accessed June 6, 2021.
21. Young A. Inhibition of Gastric Emptying. *Advances in Pharmacology* 2005; 52: 99–121.