

ZALECENIA/OMÓWIENIA

Zastosowanie przeciwciał monoklonalnych w leczeniu migreny

Monoclonal antibodies in migrain treatment

Reviews

Mariusz Siemiński

Katedra i Klinika Medycyny Ratunkowej, Gdański Uniwersytet Medyczny

Migrena występuje u około 10–15% populacji ogólnej. Ataki bólu głowy są na tyle dokuczliwe, że prowadzą do istotnego ograniczenia funkcjonowania społecznego i zawodowego pacjenta oraz istotnie obniżają jakość życia chorych. Skuteczna farmakoterapia migreny opiera się na dwóch elementach: doraźnym przerywaniu napadów migreny oraz na leczeniu profilaktycznym. Istnieje wiele dowodów potwierdzających skuteczność leków z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych i przeciwbólowych oraz specyficznych leków przeciwmigrenowych (tryptanów) w doraźnym przerywaniu napadów migreny.

Do leczenia profilaktycznego kwalifikują się chorzy, u których stwierdza się [1]:

- nawracające ataki migreny, istotnie zaburzające funkcjonowanie, mimo unikania czynników prowokujących napady oraz stosowania właściwego leczenia przerywającego napady;
- co najmniej 4 ataki migreny w miesiącu (lub co najmniej 8 dni z bólem głowy w miesiącu);
- brak skuteczności lub obecność przeciwwskazań do stosowania terapii przerywających napady;
- występowanie szczególnych postaci migreny (np. migrena hemiplegiczna, migrena z aurą z pnia mózgu).

Szacuje się, że około 25% pacjentów z migreną wymaga leczenia profilaktycznego [2]. W leczeniu profilaktycznym obecnie stosuje się wiele leków o udokumentowanej lub bardzo prawdopodobnej skuteczności. Są to [3]:

- leki przeciwpadaczkowe (kwas walproinowy, topiramata);
- beta-adrenolityki (np. metoprolol, propranolol, timolol);
- tryptany (w krótkotrwałej prewencji migreny menstruacyjnej);
- leki przeciwdepresyjne (amitryptylina, wenlafaksyna).

Adres korespondencyjny:

Dr hab. n. med. Mariusz Siemiński
Katedra i Klinika Medycyny Ratunkowej, Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Smoluchowskiego 17, 80–214 Gdańsk
e-mail: msiem@wp.pl

„Grzechem pierworodnym” tych leków jest fakt, iż ich zastosowanie było efektem mniej lub bardziej przypadkowej obserwacji. Nie są to metody leczenia bezpośrednio oparte na patomechanizmie migreny. Bez wątpienia wpływa to na ograniczoną skuteczność tych leków w zapobieganiu występowaniu migreny.

Dopiero badania nad mechanizmami powstawania bólu migrenowego i roli poszczególnych neuroprzekaźników i białek pozwoliły na opracowanie leków bezpośrednio wpływających na patomechanizm migreny. Lekami tymi są przeciwciała monoklonalne przeciwko peptydowi związanemu z genem kalcytoniny (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*).

Obecnie dostępne są cztery przeciwciała związane z tym peptydem. Jedno z nich – erenumab – wiąże się z receptorem CGRP, natomiast trzy pozostałe – eptinezumab, fremanezumab oraz galcanezumab – wiążą się bezpośrednio z CGRP.

W 2019 roku Europejska Federacja Bólów Głowy (EHF, *European Headache Federation*) opublikowała zalecenia dotyczące stosowania przeciwciał monoklonalnych w leczeniu profilaktycznym migreny. Zawierają się one w 6 punktach, opisujących wskazania do rozpoczęcia i sposoby prowadzenia terapii profilaktycznej migreny z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych [4]. Należy pamiętać, że zalecenia te mają status opinii eksperckiej – aktualnie nie są jeszcze dostępne metaanalizy oparte na dużej ilości danych pochodzących z badań klinicznych.

1. U jakich pacjentów należy rozważyć włączenie leczenia profilaktycznego z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych?

U pacjentów z migreną epizodyczną, u których leczenie z zastosowaniem co najmniej dwóch dostępnych innych metod nie przyniosło satysfakcjonujących efektów, lub u których występują przeciwwskazania do zastosowania dostępnych metod profilaktycznych, sugerowane jest zastosowanie erenumabu, fremanezumabu lub galcanezumabu.

U pacjentów z migreną przewlekłą, u których leczenie z zastosowaniem co najmniej dwóch dostępnych innych metod nie przyniosło satysfakcjonujących efektów, lub u których występują przeciwwskazania do zastosowania dostępnych metod profilaktycznych, autorzy zaleceń sugerują stosowanie erenumabu, fremanezumabu lub galcanezumabu.

2. Jak należy stosować inne leki profilaktyczne u pacjentów leczonych za pomocą przeciwciał monoklonalnych?

U pacjentów z migreną epizodyczną sugerowane jest wycofanie innych środków profilaktycznych przed włączeniem erenumabu, galcanezumabu lub fremanezumabu. Wyjątek stanowi sytuacja, gdy u pacjenta w wywiadzie stwierdzono migrenę przewlekłą – wówczas wskazane jest dołączenie przeciwciał monoklonalnych do stosowanego leczenia doustnego.

U pacjentów z migreną przewlekłą, leczonych preparatami doustnymi, sugerowane jest dołączenie erenumabu, fremanezumabu lub galcanezumabu do stosowanej profilaktyki, z późniejszym rozważeniem wycofania się z leczenia doustnego.

U pacjentów leczonych z powodu migreny przewlekłej podaniami toksyny botulinowej sugeruje się wstrzymanie terapii toksyną przed włączeniem przeciwciała monoklonalnego.

U pacjentów leczonych erenumabem, fremanezumabem lub galcanezumabem, którzy mogliby odnieść dodatkową korzyść z dołączonej terapii doustnej, należy rozważyć rozpoczęcie takiej terapii.

3. Kiedy należy zakończyć leczenie przeciwciałami monoklonalnymi?

U pacjentów z migreną epizodyczną bądź przewlekłą należy rozważyć przerwanie terapii erenumabem, fremanezumabem lub galcanezumabem po 6–12 miesiącach stosowania.

4. Czy u pacjentów z migreną przewlekłą przed włączeniem terapii przeciwciałem monoklonalnym należy prowadzić terapię nadużywania leków?

U pacjentów z migreną przewlekłą nadużywających leków włączenie erenumabu, fremanezumabu lub galcanezumabu można przeprowadzić przed lub po odstawieniu leków doraźnych.

5. W jakich populacjach pacjentów nie należy stosować przeciwciał monoklonalnych?

Przeciwciał monoklonalnych nie zaleca się stosować u pacjentek w ciąży, kobiet karmiących oraz u pacjentów nadużywających substancji psychoaktywnych w wywiadzie, chorych z obciążeniami sercowo- i mózgowo-naczyniowymi oraz u osób z poważnymi zaburzeniami psychicznymi.

6. Czy w trakcie terapii należy monitorować stężenia przeciwciał wiążących bądź neutralizujących przeciwciała przeciwko CGRP?

Obecnie nie ma wskazań do przeprowadzania testów w kierunku obecności przeciwciał wiążących lub neutralizujących przeciwciała przeciwko CGRP.

Piśmiennictwo

1. Silberstein S.D. Preventive migraine treatment. *Continuum* 2015; 21: 973–989.
2. Loder E., Rizzoli P. Pharmacologic prevention of migraine: a narrative review of the state of the art in 2018. *Headache* 2018; 58: 218–229.
3. Silberstein S.D., Holland S., Freitag F. i wsp. 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: 1337–1345.
4. Sacco S., Bendtsen L., Ashina M. i wsp. 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: 6.