

Migréna, anxieta, deprese – může biologická léčba pomoci?

MUDr. Jolana Marková, FEAN

Neurologická klinika 3. LF UK a FTN, Praha

Mechanismus účinku a farmakokinetika fremanezumabu

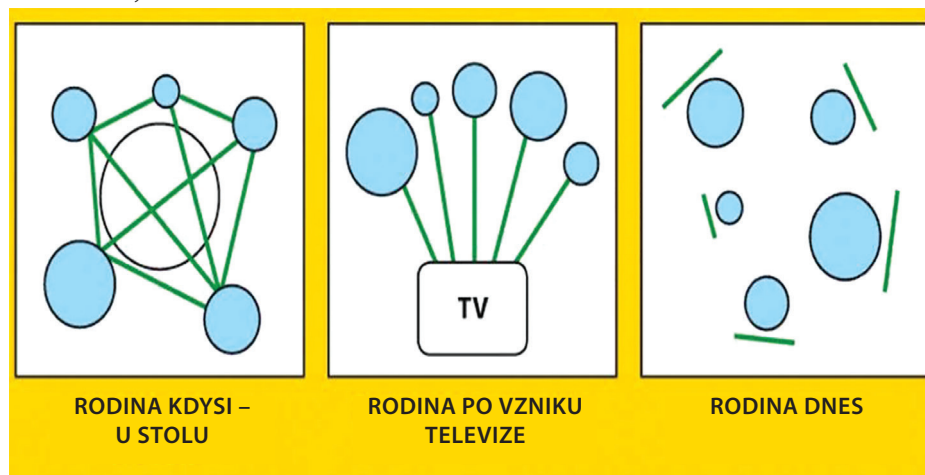
V léčbě migrény se v posledních letech uplatňují monoklonální protilátky proti CGRP (peptidu souvisejícího s genem kalcitoninu). Rozlišujeme dva typy protilátek, jedny cílí na CGRP receptor, druhý typ na CGRP ligand. CGRP je uvolňován z trigeminálního systému. Váže se na CGRP receptorový komplex, který se skládá ze dvou membránových proteinů, CLR a RAMP1.

Fremanezumab je monoklonální protilátka, která se váže na ligand CGRP, čímž brání jeho vazbě na receptoru pro CGRP. Jedná se o plně humanizovanou IgG2 Δ a protilátku s >95% humánních sekvencí se silnou a selektivní vazbou na obě izoformy CGRP (α a β). Podobně jako jiné monoklonální protilátky má i fremanezumab velkou molekulu (cca 15 kDa). Velké molekuly jsou na rozdíl od léčiv s malou molekulou charakterizovány extracelulárním působením a vysokou specifitou. Vyžadují injekční aplikaci, po vazbě jsou destruovány buňkami retikuloendotelového systému, jejich biologický poločas se pohybuje v rozmezí 3–6 týdnů, přestup přes hematoencefalickou bariéru je nepravděpodobný a jsou spojeny s rizikem imunogenicity. Tyto vlastnosti umožňují podávání fremanezumabu 1x měsíčně nebo 1x za 3 měsíce (1).

Souvislost migrény a psychických onemocnění

Od 90. let 20. století pozorujeme nárůst prevalence bolestí hlavy, úzkosti a deprese. Tato onemocnění se posouvají na stále přednější místa mezi příčinami morbiditu. Důvodem je nejspíš destabilizující životní styl zahrnující přejídání, ale i relativní podvýživu, sedavý způsob života, nedostatek pobytu venku na slunci, spánkovou deprivaci a sociální izolaci. Sociální izolaci ilustruje obr. 1, který znázorňuje typické

Obr. 1. Obvyklé večerní usazení členů domácnosti v čase



večerní usazení členů domácnosti v době před zhruba 100 lety, po vzniku televize a po zavedení internetu a sociálních sítí.

Velká část pacientů s migrénou má psychické komorbidity. Asi 58 % migreniků má v anamnéze trauma z dětství, 51–58 % úzkost, 41–47 % deprese, 9–43 % posttraumatickou stresovou poruchu a 33 % zneužívání návykových látek, především alkoholu a nikotinu (2).

Při vyšetření pacienta s migrénou je i z hlediska volby terapie přínosné pokusit se zachytit případnou přítomnost deprese. Postačí k tomu dvě otázky v rámci Minima pro detekci depresivní poruchy:

„Cítil(a) jste se v průběhu posledního měsíce na dně, depresivní, bez nálady nebo beznadějně?“

„Ztratil(a) jste v průběhu posledního měsíce zájem nebo potěšení z aktivit, které Vám je obvykle přinášely?“

Je-li odpověď dvakrát „Ne“, je diagnóza depresivní poruchy nepravděpodobná. Je-li alespoň jedna odpověď „Ano“, je vhodné pokračovat v dalším podrobnějším klinickém vyšetření s klasifikací dle MKN-10.

Pokud se týká souvislosti deprese s migrénou, není jasné, zda jde o následek nebo zda mají obě onemocnění společnou příči-

nu. Na jejich rozvoji se jistě podílejí společné mozkové mechanismy, zahrnující např. serotonin, společné psychosociální faktory, stresové faktory a zřejmě i genetické vlivy (3). Na spojitost ukazuje prokázaný efekt psychofarmak v preventivní léčbě migrény, jako jsou tricyklická antidepresiva (např. amitriptylin), inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (např. venlafaxin), selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (např. fluoxetin) nebo antikonvulziva (např. topiramát) (2).

Přínos fremanezumabu u těžké migrény

Účinnost a bezpečnost fremanezumabu u obtížně léčitelných pacientů s epizodickou nebo chronickou migrénou byla hodnocena ve studii fáze IIIb FOCUS (4). Jednalo se o 24týdenní multicentrickou randomizovanou dvojité zaslepenou placebem kontrolovanou studii, do které bylo zařazeno 838 pacientů s nedostatečnou odpovědí na 2–4 třídy předchozí profylaktické léčby migrény. Studie měla tři ramena, v jednom dostávali pacienti fremanezumab 675 mg 1x za 3 měsíce (jinak každý ostatní měsíc placebo), ve druhém fremanezumab 225 mg 1x měsíčně a ve třetím placebo 1x měsíčně.

Inzerce Teva

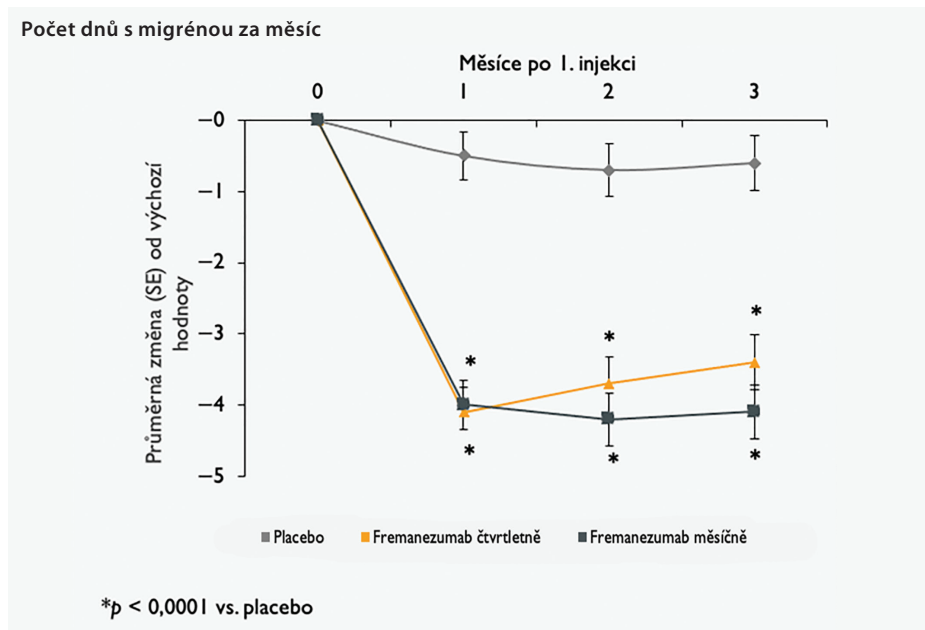
Inzerce Teva

Zaslepená léčba probíhala po dobu 12 měsíců, celkové sledování až 46 měsíců. Primárním sledovaným parametrem byla změna průměrného počtu dní s migrénou za měsíc od vstupní hodnoty do 12. týdne u celkové populace. Jako sekundární parametr byl sledován podíl pacientů s $\geq 50\%$ snížením počtu dní s migrénou během 12 týdnů podle počtu tříd předchozí profylaktické léčby, které selhaly.

Již první měsíc po podání injekce fremanezumabu průměrný počet dní s migrénou u pacientů v ramenech s aktivní léčbou významně klesl a tento pokles přetrvával celé tři měsíce. V porovnání s placebem se jednalo o statisticky významné snížení průměrně zhruba o 4 dny s migrénou za měsíc při dávkování fremanezumabu 1× měsíčně i 1× za 3 měsíce (obr. 2). Vyhodnocení sekundárního sledovaného parametru ukázalo, že nejméně 50% snížení počtu dní s migrénou za měsíc dosáhlo v průběhu 12 týdnů významně více pacientů léčených fremanezumabem než pacientů s placebem, a to bez ohledu na počet tříd předchozí profylaktické léčby. Výsledky ukazuje obrázek 3.

V roce 2021 byly publikovány výsledky dílčí analýzy studie HALO, do které bylo zahrnuto 219 pacientů, kteří měli v době vstupu do studie kromě migrény i střední až těžkou depresi. I u těchto pacientů fremanezumab významně snížil počet dnů s migrénou za měsíc (MMD) v porovnání s placebem. Při dávkování 1× za 3 měsíce o 5,3 MMD, při dávkování 1× měsíčně o 5,5 MMD, při podávání placeba o 2,2 MMD.

Obr. 2. Změna průměrného počtu dní s migrénou za měsíc u pacientů s epizodickou/chronickou migrénou po selhání 2–4 tříd předchozí profylaktické léčby při léčbě fremanezumabem nebo placebem ve studii FOCUS (4)



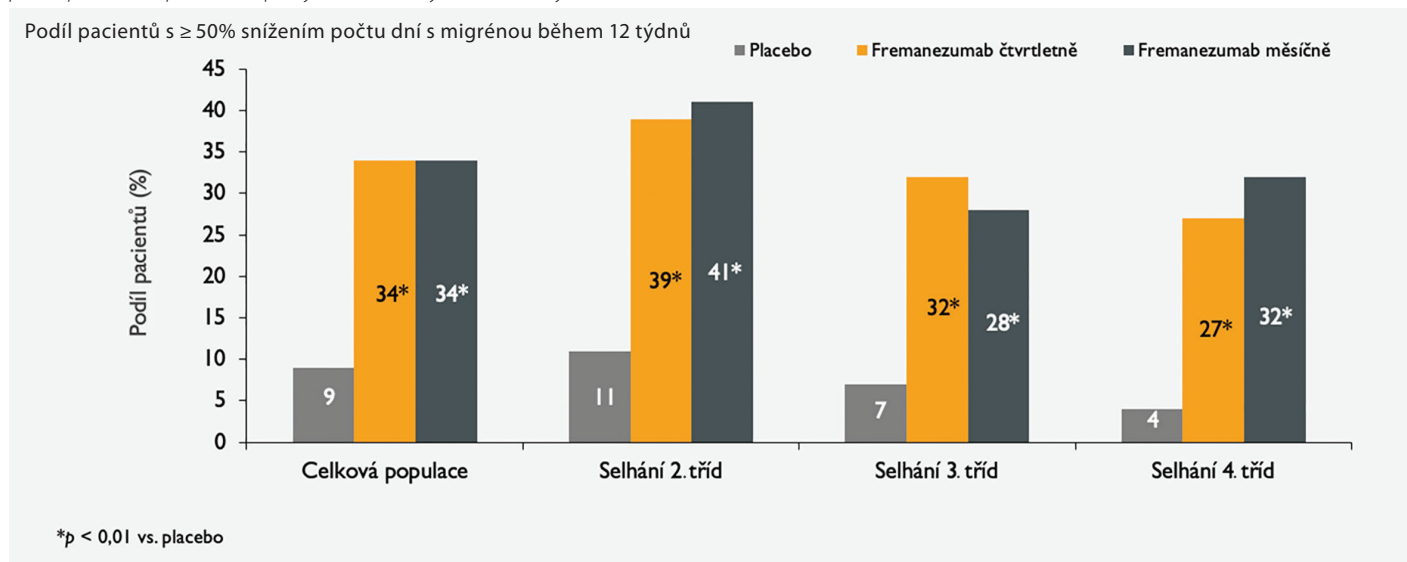
Autoři došli k závěru, že fremanezumab prokázal účinnost v profylaktické léčbě chronické migrény a snížil dopad bolestí hlavy u pacientů s průvodní depresí (5).

Jakého pacienta doporučit do centra pro léčbu bolestí hlavy?

Do péče centra pro léčbu bolestí hlavy patří pacienti, u nichž není jasná diagnóza, dále nemocní s migrénou, u kterých se nedaří najít účinnou a dobře tolerovanou profylaktickou léčbu, tj. došlo u nich k prokazatelnému selhání nebo intoleranci nej-

méně dvou předchozích tříd profylaktické medikace. U těchto pacientů odesílaných do centra pro léčbu bolestí hlavy je třeba připravit výčet dosavadních léčebných pokusů včetně názvu léku, jeho dávky, doby užívání a důvodu vysazení. Do centra je také vhodné odeslat pacienta s nadužíváním akutní léčby (MOH). Důležitá je vzájemná komunikace. Odesílající neurolog by měl uvést důvod požadavku převzetí pacienta do péče centra a případně centrum by mělo doporučit další postup léčby u sledujícího neurologa.

Obr. 3. Podíl pacientů s $\geq 50\%$ snížením počtu dní s migrénou během 12 týdnů léčby při podávání fremanezumabu nebo placeba ve studii FOCUS podle počtu tříd předchozí profylaktické léčby, které selhaly (4)



Závěr

U pacientů s migrénou se často vyskytuje průvodní deprese, která může být invalidizující. Proto je u nemocných vyšetřovaných pro migrénu důležitá podrobná a pečlivá anamnéza zaměřená nejen na migrénu, ale i na možná psychická onemocnění. Pomůže

v rozvaze o vhodném léčebném postupu. Léčba a management migrény by měly být vedeny u každého pacienta individuálně, zvláště u nemocných s psychiatrickou komorbiditou. Nutné je vzít v úvahu potenciální přínos i rizika jednotlivých farmakoterapeutických možností. Léčba migrény monoklonálními

protilátkami, která prokázala účinnost u epizodické i chronické migrény po selhání nejméně dvou předchozích tříd profylaktické léčby, je perspektivní i pro pacienty se současným výskytem deprese či úzkostné poruchy.

Převzato z Neurol. praxi 2022; 22(Suppl B):15-19.

LITERATURA

1. SPC Ajovy. www.sukl.cz.
2. Minen MT, Begasse De Dhaem O, Kroon Van Diest A, et al. Migraine and its psychiatric comorbidities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(7):741-749.
3. Baksa D, Gonda X, Juhasz G. Why are migraineurs more depressed? A review of the factors contributing to the comorbidity of migraine and depression. *Neuropsychopharmacol Hung*. 2017;19(1):37-44.
4. Ferrari MD, Diener HC, Ning X, et al. 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.
5. Lipton RB, Cohen JM, Galic M, et al. Effects of fremanezumab in patients with chronic migraine and comorbid depression: Subgroup analysis of the randomized HALO CM study. *Headache*. 2021;61(4):662-672.