

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: ■ 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	■ gravidní nebo kojící pacientky ■ závislost na alkoholu a drogách ■ závažné kardiální nebo cerebrální onemocnění na základě konzultace s příslušným odborným pracovištěm ■ těžké mentální poruchy