

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Βασικών Βιοϊατρικών Επιστημών»
Εφαρμοσμένη Βιοϊατρική
Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης

Διπλωματική Εργασία
«Μονοκλωνικά αντισώματα στη θεραπεία της ημικρανίας»

Όνομα : Ανδρονίκη Σουσιοπούλου
Επιβλέπων καθηγητής : Παππάς Περικλής

Ιωάννινα, 2021

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών
«Βασικών Βιοϊατρικών Επιστημών»
Εφαρμοσμένη Βιοϊατρική
Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης

Διπλωματική Εργασία
«Μονοκλωνικά αντισώματα στη θεραπεία της ημικρανίας»

Όνομα : Ανδρονίκη Σουσιοπούλου
Επιβλέπων καθηγητής : Παππάς Περικλής

Ιωάννινα, 2021

Η έγκριση της Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος).

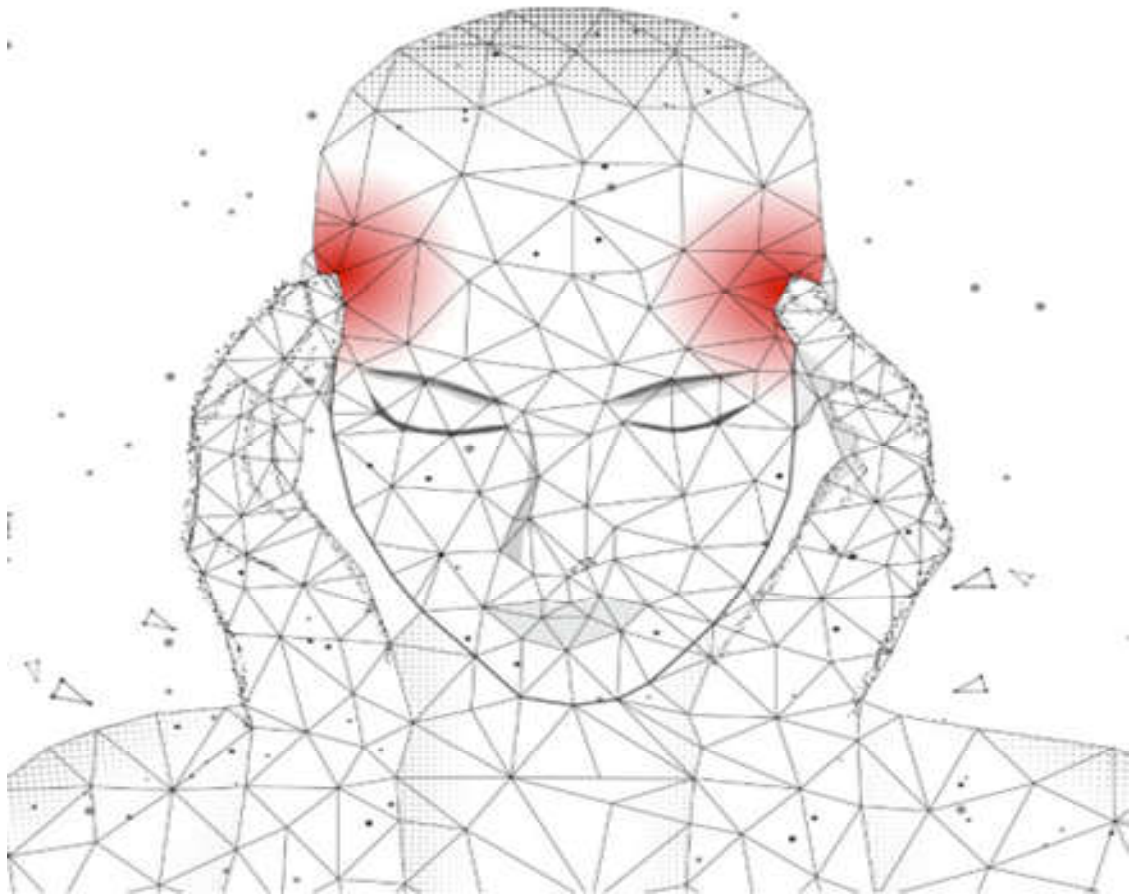
**« ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ
ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑΣ »**

Ανδρονίκη Σουσιοπούλου

Επιβλέπων καθηγητής
Παππάς Περικλής
Καθηγητής Φαρμακολογίας

Καθηγητές Εξεταστικής Επιτροπής
Αντωνίου Αικατερίνη
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Φαρμακολογίας,
Λεονταρίτης Γεώργιος
Επίκουρος Καθηγητής Φαρμακολογίας

Νοέμβριος, 2021



Ευχαριστίες

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος «Εφαρμοσμένης Βιοϊατρικής» του τμήματος «Βασικών Βιοϊατρικών Επιστημών» της Ιατρικής Σχολής Ιωαννίνων.

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Φαρμακολογίας κύριο Περικλή Παππά για την σημαντική καθοδήγηση και την βοήθεια που μου παρείχε κατά την εκπόνηση της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τα δύο μέλη της επιτροπής που δέχτηκαν να αξιολογήσουν τη διπλωματική μου εργασία, την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Φαρμακολογίας κυρία Αντωνίου Αικατερίνη, και τον Επίκουρο Καθηγητή Φαρμακολογίας κύριο Λεονταρίτη Γεώργιο.

Θα ήθελα να αφιερώσω τη διπλωματική μου εργασία στην οικογένειά μου και να την ευχαριστήσω για την συμπαράστασή της σε όλη τη διάρκεια του μεταπτυχιακού προγράμματος.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1.ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
1.1.ΗΜΙΚΡΑΝΙΑ	
1.1.1.Γενικά στοιχεία	7
1.1.2.Επιδημιολογικά στοιχεία	8
1.1.3.Παράγοντες κινδύνου	9
1.1.4.Ημικρανία με αύρα και χωρίς αύρα	11
1.1.5.Στάδια ημικρανίας	13
1.1.6.Ιστορικά στοιχεία.....	15
1.2. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑΣ	17
1.2.1.Πεπτιδίο που σχετίζεται με το γονίδιο της καλσιτονίνης (CGRP).....	19
1.2.2.Υποδοχέας του πεπτιδίου που σχετίζεται με το γονίδιο της καλσιτονίνης.....	22
1.2.3.Εμπλοκή του τρίδμου γαγγλίου στην ημικρανία και μηχανισμός δράσης	
των μονοκλωνικών αντισωμάτων.....	28
2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
2.1.ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑΣ	
2.1.1.Γενικά στοιχεία	30
2.1.2.Ενδείξεις της θεραπείας	36
2.1.3.Ανεπιθύμητες ενέργειες	38
2.1.4.Αντενδείξεις της θεραπείας	38
2.2. ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΣ ΤΟΥ CGRP-ΥΠΟΔΟΧΕΑ	
2.2.1. Ερενουμάμπη	40
2.3. ΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΟΥ ΠΡΟΣΔΕΜΑΤΟΣ CGRP	
2.3.1. Γκαλκανεζουμάμπη	50
2.3.2. Φρεμανεζουμάμπη	59
2.3.3. Επτινεζουμάμπη	67
3.ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	75
4.ΕΠΙΛΟΓΟΣ	77
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	82
ABSTRACT	83
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	84
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	93

1.ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.1. ΗΜΙΚΡΑΝΙΑ

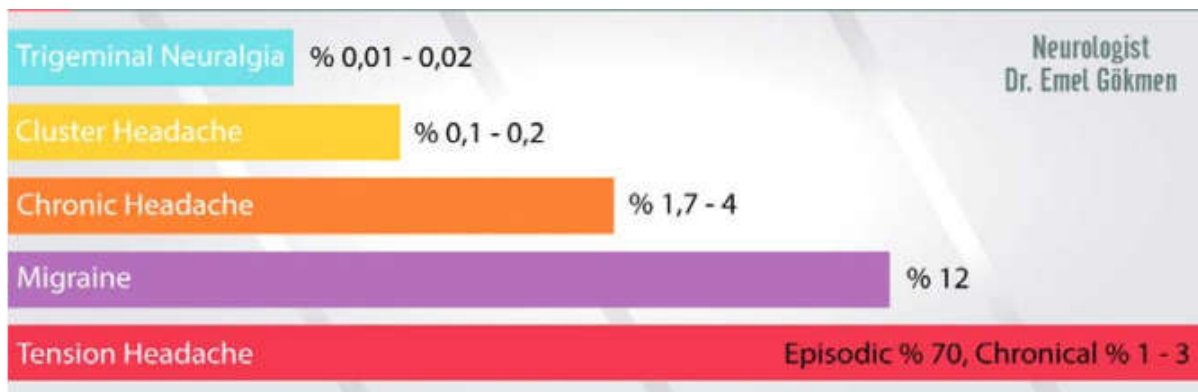
1.1.1. Γενικά στοιχεία

Η ημικρανία αποτελεί μία από τις συχνότερες παθήσεις της σύγχρονης ιατρικής, με σημαντικές κοινωνικοοικονομικές επιπτώσεις σε παγκόσμιο επίπεδο. Είναι η κύρια αιτία αναπηρίας στα άτομα παραγωγικής ηλικίας, με αρνητικές επιπτώσεις στην εκπαίδευση, την εργασία, τις σχέσεις και τις προοπτικές σταδιοδρομίας. Η γρήγορη και ορθή διάγνωση, η θεραπεία της ημικρανίας και ο περιορισμός της αναπηρίας αποτελούν προτεραιότητα της σύγχρονης ιατρικής.

Η ημικρανία όπως ορίζεται από την 3^η έκδοση της Διεθνούς Ταξινόμησης Διαταραχών Κεφαλαλγίας (International Classification of Headache Disorders 3rd edition ICHD-3) είναι μία πρωτοπαθής διαταραχή που χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενους και εξουθενωτικούς πονοκεφάλους, με μεμονωμένες κρίσεις που διαρκούν από 4 έως 72 ώρες, οι οποίες μπορεί να επιδεινώνονται με τη σωματική δραστηριότητα. Ο πονοκέφαλος χαρακτηρίζεται ως μονόπλευρος, παλλόμενος, μέτριος ή σοβαρής έντασης και συνοδεύεται από ναυτία, έμετο, φωτοφοβία και φωνοφοβία. Η ταξινόμηση της ημικρανίας είναι ευρεία, καθώς οι ιδιαιτερότητες κάθε κρίσης μπορεί να διαφέρουν σημαντικά μεταξύ ατόμων, ακόμη και στο ίδιο άτομο [1].

Η ημικρανία μπορεί να προκαλέσει παροδική αναπηρία, μειωμένη λειτουργικότητα και χειροτέρευση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Η έκπτωση της λειτουργικότητας κατά τη διάρκεια του ημικρανικού πόνου και όταν αυτός δεν αντιμετωπίζεται με επιτυχία ποσοτικοποιήθηκε από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας. Η έκπτωση της λειτουργικότητας αξιολογήθηκε ως ισοδύναμη με αυτήν της τετραπληγίας, της ψύχωσης ή της άνοιας. Ο βαθμός αναπηρίας, δηλαδή η προσωρινή έκπτωση της λειτουργικότητας, κρίνεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας μεγαλύτερος από τον αντίστοιχο της παραπληγίας ή της στηθαγχικής κρίσης.

Υπάρχουν πολλοί τύποι κεφαλαλγίας. Σύμφωνα με την Ελληνική Εταιρία Κεφαλαλγίας διαχωρίζονται σε πρωτογενείς, δευτερογενείς και σε άλλους τύπους κεφαλαλγίας. Οι κεφαλαλγίες που περιγράφονται ως πρωτοπαθείς δεν οφείλονται σε καμία άλλη υποκείμενη αιτία ή κατάσταση. Οι πρωτογενείς ή πρωτοπαθείς κεφαλαλγίες είναι ασθένειες που προκαλούνται άμεσα από προβλήματα σε δομές της κεφαλής που είναι ευαίσθητες στον πόνο. Η ημικρανία κατατάσσεται στις πρωτογενείς κεφαλαλγίες μαζί με την κεφαλαλγία τάσεως, την αθροιστική κεφαλαλγία και άλλες τριδυμικές κεφαλαλγίες του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Κάθε τύπος κεφαλαλγίας έχει διαφορετικό εντοπισμό και χαρακτηριστικά.



Εικόνα 1. Συχνότητα των πιο κοινών τύπων κεφαλαλγίας.

Σύμφωνα με τη Διεθνή Ταξινόμηση Διαταραχών Κεφαλαλγίας (ICHD-3β), η ημικρανία ταξινομείται ανάλογα με τη συχνότητα των επιθέσεων σε χρόνια και επεισοδιακή ημικρανία [1].

Η επεισοδιακή ημικρανία (Episodic Migraine, EM) είναι πιο συχνή και χαρακτηρίζεται από 4-15 ημέρες πονοκεφάλου ημικρανίας ανά μήνα (Migraine Headache Days MHD). Η επεισοδιακή ημικρανία υψηλής συχνότητας χαρακτηρίζεται από ≥ 8 ημέρες κεφαλαλγίας ανά μήνα. Η επεισοδιακή ημικρανία χαμηλής συχνότητας χαρακτηρίζεται από < 8 ημέρες ημικρανίας ανά μήνα.

Η χρόνια ημικρανία (Chronic Migraine, CM) χαρακτηρίζεται από ≥ 15 ημέρες κεφαλαλγίας ανά μήνα εκ των οποίων ≥ 8 ημέρες ημικρανίας ανά μήνα για 3 μήνες. Η χρόνια ημικρανία σχετίζεται με ένα πολύ μεγαλύτερο επίπεδο αναπηρίας από την επεισοδιακή. Ασθενείς με ≥ 4 επιθέσεις ημικρανίας ανά μήνα κινδυνεύουν να αναπτύξουν χρόνια ημικρανία [1]. Η υπερβολική χρήση φαρμάκων οξείας κεφαλαλγίας μπορεί να συμβάλει στην εξέλιξη της επεισοδιακής ημικρανίας σε χρόνια [2].

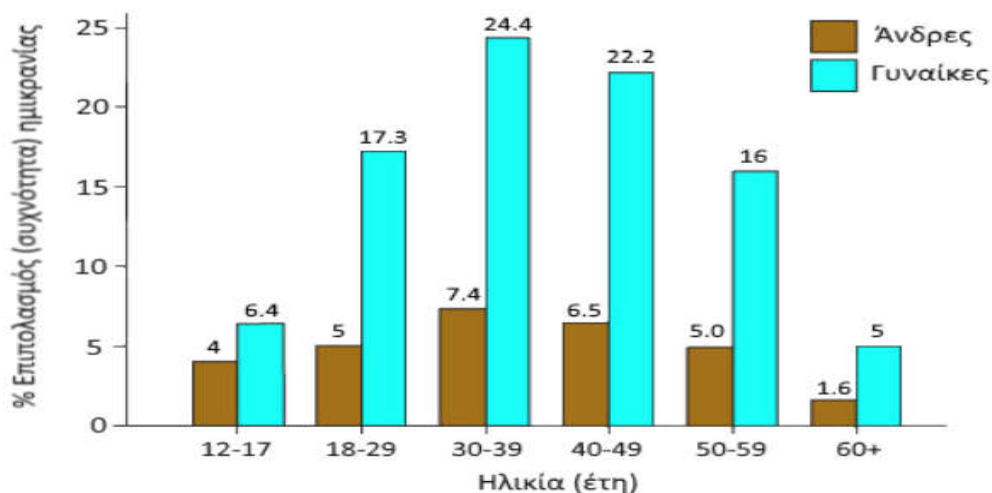
1.1.2. Επιδημιολογικά στοιχεία

Σύμφωνα με μελέτη (Global Burden of Disease, 2016), το σύνολο των ασθενών με ημικρανία ήταν 1,04 δισεκατομμύρια, καθιστώντας τη διαταραχή έκτη μεγαλύτερη επικρατούσα αιτία αναπηρίας στο σύνολο των ασθενειών παγκοσμίως και πρώτη από τις νευρολογικές διαταραχές κατά το ίδιο έτος [3]. Ο συνολικός μέσος χρόνος των ημερών της αναπηρίας πολλαπλασιασμένος με τον επιπολασμό της νόσου, αποδίδει το μέτρο της συλλογικής αναπηρίας (σε αντίθεση με την ατομική αναπηρία του κάθε ασθενούς) και ο δείκτης αυτός ονομάζεται Έτη Διαβίωσης με Αναπηρία (ΕΔΑ, Years Lived with Disability, YLDs). Με βάση τον δείκτη ΕΔΑ, η ημικρανία κατατάσσεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ως δεύτερη αιτία αναπηρίας στο σύνολο των παθήσεων και συνδρόμων της ιατρικής. Με βάση τον δείκτη ΕΔΑ, στην ηλικιακή ομάδα ≤ 50 ετών η ημικρανία αποτελεί την πρώτη αιτία αναπηρίας παγκοσμίως.

Σύμφωνα με επιδημιολογική μελέτη της Ελληνικής Εταιρίας Κεφαλαλγίας, στην Ελλάδα καταγράφηκαν 610.000 άτομα ηλικίας 18-70 ετών με ημικρανία, που είναι και ο πιο συχνός τύπος κεφαλαλγίας και ξεπερνά την κεφαλαλγία τάσεως. Στις ΗΠΑ, περίπου 6% των ανδρών και 17% των γυναικών εμφανίζουν ημικρανία κατά τη διάρκεια ενός έτους.

Στην Ευρώπη, οι ημικρανίες επηρεάζουν το 12-28% του πληθυσμού κάποια στιγμή στη ζωή τους, με 6–15% των ενήλικων αντρών και 14–35% των ενήλικων γυναικών να υποφέρουν από ημικρανία τουλάχιστον μία φορά ετησίως. Τα ποσοστά της ημικρανίας είναι χαμηλότερα στην Ασία και την Αφρική σε σχέση με τις δυτικές χώρες. Η χρόνια ημικρανία εμφανίζεται σε 1,4-2,2% του πληθυσμού. Τα ποσοστά αυτά ποικίλλουν ανάλογα με την ηλικία.

Οι ημικρανίες αρχίζουν να εμφανίζονται συνήθως στην ηλικιακή ομάδα 15-24 ετών και εντείνονται περισσότερο στις ηλικίες 35-45 ετών. Περίπου το 1,7% των παιδιών ηλικίας 7 ετών και το 3,9% των παιδιών ηλικίας 7-15 ετών υποφέρουν από ημικρανίες, με την πάθηση να κάνει την εμφάνισή της συχνότερα στα αγόρια πριν την εφηβεία ενώ κατά τη διάρκεια της εφηβείας και της ενήλικης ζωής οι ημικρανίες εμφανίζονται εντονότερα στις γυναίκες, καθώς εμφανίζονται κατά 2-3 φορές συχνότερα στις γυναίκες σε σχέση με τους άντρες (εικόνα 2). Στις γυναίκες η εμφάνιση ημικρανίας χωρίς αύρα είναι συχνότερη από την ημικρανία με αύρα, ενώ και οι δύο τύποι ημικρανίας εμφανίζονται εξίσου στους άντρες.



Εικόνα 2. Συχνότητα της ημικρανίας ανάλογα με την ηλικία και το φύλο.

1.1.3 Παράγοντες κινδύνου

Δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την ανάπτυξη του αρχικού επεισοδίου της ημικρανίας. Ενώ έχει μελετηθεί σε μεγάλο βαθμό η εξέλιξη

της επεισοδιακής ημικρανίας (EM) σε χρόνια (CM) αποκαλύπτοντας τους παράγοντες κινδύνου που εμπλέκονται. Οι κυριότεροι παράγοντες που αναφέρονται είναι η ηλικία, το φύλο, η κατάθλιψη, το άγχος, η χαμηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση, η συχνότητα της αρχικής κεφαλαλγίας, η υπερβολική χρήση φαρμάκων, η παχυσαρκία και η χρήση καφεΐνης. Αυτοί οι παράγοντες μπορεί να είναι μη τροποποιήσιμοι και τροποποιήσιμοι.

Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου

Η ηλικία αποτελεί παράγοντα κινδύνου, με μέγιστο επιπολασμό μεταξύ 25 και 50 ετών και για τα δύο φύλα. Με την πάροδο της ηλικίας η εμφάνιση της ημικρανίας μειώνεται, με εξαίρεση τις γυναίκες στις οποίες υπάρχει αύξηση των κρίσεων κατά την προεμμηνόπαυση και μείωση με την τελική σταθεροποίηση των ορμονών. Στις προεμμηνόπαυσιακές γυναίκες, ο κίνδυνος ημικρανίας είναι αυξημένος κατά 75% στις μέρες πριν και μετά την έμμηνο ρύση, σε σύγκριση με άλλα σημεία του κύκλου. Ένας ακόμη παράγοντας που συντελεί στην εμφάνιση ημικρανίας είναι η παρουσία κατάθλιψης, η οποία αποτελεί και συννοσηρότητα της ημικρανίας στα άτομα με επεισοδιακή ημικρανία, με αυξημένο κίνδυνο ανάλογο με τη σοβαρότητα της κατάθλιψης [4].

Η εμφάνιση της κεφαλαλγίας μπορεί να οφείλεται σε γενετικούς παράγοντες.

Οι γενετικοί παράγοντες που σχετίζονται με την εμφάνιση της ημικρανίας έχουν μελετηθεί, οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι η ημικρανία μπορεί να έχει κληρονομική προδιάθεση. Στοιχεία από την κλινική πρακτική έχουν δείξει ότι πολλοί ασθενείς έχουν συγγενείς πρώτου βαθμού που πάσχουν επίσης από ημικρανία.

Η μεταβίβαση της ημικρανίας από γονείς σε παιδιά έχει αναφερθεί ήδη από τον 17^ο αιώνα και πολλές δημοσιευμένες μελέτες έχουν αναφέρει την ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού. Πλέον, έχουν αναγνωρισθεί τρία γονίδια CACNA1A, ATP1A2, και SCN1A, τα οποία όταν φέρουν μεταλλάξεις σε συγκεκριμένες θέσεις εμφανίζεται οικογενής ημιπληγική ημικρανία, η οποία συνιστά μια σοβαρή κλινική κατάσταση με συμπτώματα κινητικής αύρας.

Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου

Υπάρχουν πολλά στοιχεία που αποδεικνύουν ότι η αύξηση της συχνότητας της επεισοδιακής ημικρανίας αυξάνει εκθετικά τον κίνδυνο εκδήλωσης χρόνιας ημικρανίας. Αυτό είναι αποτέλεσμα της αυξημένης κεντρικής ευαισθητοποίησης με την πάροδο του χρόνου [5].

Η λήψη ορμονικών σκευασμάτων, φάρμακα με γνωστές αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες και η υπερβολική χρήση φαρμάκων οξείας κεφαλαλγίας αποτελούν παράγοντες κινδύνου. Με την παρακεταμόλη ως φάρμακο ελέγχου, τα βαρβιτουρικά και η υπερβολική χρήση οπιούχων συνδέθηκε με αυξημένες πιθανότητες ανάπτυξης χρόνιας ημικρανίας.

Μελέτη που έγινε στις ΗΠΑ (American Migrain Prevalence and Prevention) έδειξε ότι η θεραπεία με τριπτάνες για τη θεραπεία της επεισοδιακής ημικρανίας σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης σε χρόνια διαταραχή. Η ίδια μελέτη έδειξε ότι οι ασθενείς που χρησιμοποίησαν Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα (ΜΣΑΦ) σε ημικρανίες με συχνότητα μεγαλύτερη από 10 ημέρες ανά μήνα παρουσίασαν μια δοσοεξαρτώμενη αύξηση κινδύνου εξέλιξης σε χρόνια ημικρανία. Ωστόσο, η διπλή θεραπεία με τριπτάνες και ΜΣΑΦ δεν σχετίστηκε με αύξηση του κινδύνου [6,7]. Η παχυσαρκία αποτελεί παράγοντα κινδύνου. Τα άτομα με BMI>30 παρουσίασαν μεγαλύτερη συχνότητα ημικρανίας.

Το άγχος, οι μεταβολές στον ύπνο και η έλλειψη ύπνου, η μη έγκαιρη κατανάλωση τροφής και νερού, ορισμένα τρόφιμα που περιέχουν νιτρικά και η κακή στάση του σώματος είναι από τους συνηθέστερους παράγοντες οι οποίοι συντελούν στην εμφάνιση της κεφαλαλγίας σε ασθενείς με ημικρανία. Η κατανάλωση αλκοόλ και καφεΐνης αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης κεφαλαλγίας. Ένας ακόμη παράγοντας κινδύνου είναι η σωματική δραστηριότητα, η οποία αποτελεί και διαγνωστικό κριτήριο για την ημικρανία, καθώς φαίνεται ότι δεν επηρεάζει την κεφαλαλγία τάσεως, στην πλειονότητα των ασθενών. Αντίθετα στην ημικρανία, ο πόνος μπορεί να επιδεινώνεται με τη φυσική δραστηριότητα ρουτίνας.

Περιβαλλοντικές μεταβολές, όπως απότομες αλλαγές θερμοκρασίας και βαρομετρικής πίεσης ενδέχεται να προκαλέσουν ημικρανικές κρίσεις.

Τέλος, σημαντική αύξηση έχει διαπιστωθεί σε ασθενείς με χαμηλότερη κοινωνικοοικονομική κατάσταση.

1.1.4. Ημικρανία με αύρα και χωρίς αύρα

Σύμφωνα με τη Διεθνή Ταξινόμηση Διαταραχών Κεφαλαλγίας ένας διαχωρισμός της ημικρανίας είναι η ημικρανία χωρίς αύρα και με αύρα [1]. Στους πίνακες 1 και 2 περιγράφονται τα διαγνωστικά κριτήρια για την ημικρανία χωρίς αύρα και με αύρα. Η ημικρανία χωρίς αύρα συνιστά κλινικό σύνδρομο, το οποίο χαρακτηρίζεται από κεφαλαλγία με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά και συνοδά συμπτώματα. Περιλαμβάνει επαναλαμβανόμενα επεισόδια κεφαλαλγίας, διάρκειας 4-72 ωρών. Κύρια χαρακτηριστικά είναι η ετερόπλευρη εντόπιση, ο σφύζοντας χαρακτήρας, η μέτρια ή υψηλή ένταση του πόνου και η επιδείνωση μετά από σωματική δραστηριότητα. Μπορεί επίσης να συνυπάρχουν συμπτώματα ναυτίας και/ή έμετου με φωτοφοβία και φωνοφοβία.

Πίνακας 1. Ημικρανία χωρίς αύρα

- A. Τουλάχιστον πέντε επιθέσεις που πληρούν τα κριτήρια Β-Δ
- B. Επιθέσεις πονοκέφαλου διάρκειας 4-72 ωρών (χωρίς θεραπεία ή ανεπιτυχής θεραπεία)
- Γ. Ο πονοκέφαλος έχει τουλάχιστον δύο από τα ακόλουθα τέσσερα χαρακτηριστικά:
1. Μονομερής τοποθεσία
 2. Παλμική ποιότητα
 3. Μέτρια ή σοβαρή ένταση πόνου
 4. Επιδείνωση με σωματική δραστηριότητα ρουτίνας (π.χ. περπάτημα)
- Δ. Κατά τη διάρκεια του πονοκέφαλου συνυπάρχει τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα:
1. Ναυτία και/ή έμετος
 2. Φωτοφοβία και φωνοφοβία
- E. Δεν αντιστοιχεί καλύτερα σε άλλη διάγνωση ICa

Πίνακας 2. Ημικρανία με αύρα

- A. Τουλάχιστον δύο επιθέσεις που πληρούν τα κριτήρια Β και Γ
- B. Ένα από τα ακόλουθα πλήρως αναστρέψιμα συμπτώματα αύρας:
1. οπτικό
 2. αισθητικό
 3. ομιλίας
 4. κινητικό
 5. στελέχους του εγκεφάλου
 6. αμφιβληστροειδούς
- Γ. Τουλάχιστον δύο από τα ακόλουθα τέσσερα χαρακτηριστικά:
1. Τουλάχιστον ένα σύμπτωμα αύρας εξαπλώνεται σταδιακά σε διάστημα 5' και/ή δύο ή περισσότερα συμπτώματα εμφανίζονται διαδοχικά
 2. Κάθε μεμονωμένο σύμπτωμα αύρας διαρκεί 5'-60'
 3. Τουλάχιστον ένα σύμπτωμα αύρας είναι μονομερές
 4. Η αύρα συνοδεύεται ή ακολουθείται εντός 60' από πονοκέφαλο
- Δ. Δεν αντιστοιχεί καλύτερα σε άλλη διάγνωση ICHD-3 και έχει αποκλειστεί παροδική ισχαιμική προσβολή

Η ημικρανία με αύρα χαρακτηρίζεται από εστιακά νευρολογικά συμπτώματα, τα οποία προηγούνται ή μπορεί να συνοδεύουν την κεφαλαλγία. Μπορεί να υπάρχει μια πρόδρομη φάση, η οποία προηγείται της κεφαλαλγίας και μια περίοδος υποχώρησης της κεφαλαλγίας. Οι ημικρανίες με αύρα πιθανώς αποτελούν παράγοντα κινδύνου για εγκεφαλικά επεισόδια, διπλασιάζοντας τον κίνδυνο εμφάνισής τους.

1.1.5. Στάδια ημικρανίας

Η ημικρανία είναι ένα πολύπλοκο σύμπλεγμα διαταραχής του εγκεφάλου και μπορεί να διαρκέσει αρκετές μέρες. Κατά τη διάρκεια της ημικρανίας μπορούμε να διακρίνουμε το πρόδρομο στάδιο (premonitory phase), την αύρα, την κεφαλαλγία (headache) και το στάδιο της αποδρομής (postdrome).

Πρόδρομο στάδιο

Η πλειοψηφία των ασθενών βιώνει μια σειρά από πρόωρα συμπτώματα πολύ πριν από τον τυπικό πονοκέφαλο της ημικρανίας. Παρά το γεγονός ότι η παθοφυσιολογική τους σημασία περιγράφεται στη βιβλιογραφία για δεκαετίες, οι κλινικές τους επιπτώσεις έχουν παραμεληθεί σε μεγάλο βαθμό. Τα πρόωρα συμπτώματα μιας ημικρανίας, τα οποία μπορεί να προηγηθούν της κεφαλαλγίας έως και 72 ώρες, περιλαμβάνουν αλλαγές στη διάθεση και τη δραστηριότητα, ευερεθιστότητα, κόπωση, αύξηση της όρεξης, επαναλαμβανόμενο χασμουρητό, άκαμπτο λαιμό, φωνοφοβία, κατάθλιψη, αίσθημα δίψας, ευαισθησία στο φως και τις οσμές. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να παραμείνουν κατά την αύρα, τον πονοκέφαλο, ακόμη και μετά το σύνδρομο. Η εμφάνιση των πρόωρων συμπτωμάτων επιτρέπει σε ορισμένους ασθενείς, να προβλέψουν μια επερχόμενη κρίση ημικρανίας [8].

Τα πρόωρα συμπτώματα είναι σε μεγάλο βαθμό υποθαλαμικής προέλευσης και οι απεικονιστικές μελέτες έδειξαν αύξηση της ροής του αίματος του υποθαλάμου κατά τη διάρκεια των πρόωρων συμπτωμάτων υποδηλώνοντας τον σημαντικό ρόλο του υποθαλάμου στα πρώτα στάδια μιας επερχόμενης κρίσης ημικρανίας. Είναι ενδιαφέρον ότι πολλοί από τους παράγοντες ενεργοποίησης που περιγράφονται στις ημικρανίες, όπως για παράδειγμα στέρηση ύπνου, στέρηση τροφής ή ευαισθησία στο έντονο φως, μπορεί στην πραγματικότητα να αντιπροσωπεύουν τα πρόωρα συμπτώματα μιας εξελισσόμενης κρίσης.

Η κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που διέπουν τα πρόωρα συμπτώματα μπορεί να προσφέρει πληροφορίες για τις δομές του κεντρικού νευρικού συστήματος που εμπλέκονται στις πρώιμες φάσεις του συνδρόμου και τελικά να συμβάλλει σημαντικά στον εντοπισμό νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων που θα ασκούνε τη δράση τους πριν ξεκινήσει ο πονοκέφαλος.

Φάση αύρας

Περίπου το 1/3 των ασθενών βιώνουν παροδικά νευρολογικά συμπτώματα κατά τη διάρκεια της αύρας, στο πλαίσιο των κρίσεων της ημικρανίας. Η Διεθνής Ταξινόμηση Διαταραχών Κεφαλαλγίας ορίζει την αύρα της ημικρανίας ως ένα φαινόμενο με ένα ή περισσότερα παροδικά, πλήρως

αναστρέψιμα νευρολογικά συμπτώματα, εκ των οποίων τουλάχιστον ένα πρέπει να έχει μονομερή εντοπισμό, που αναπτύσσεται σε διάστημα 5' ή περισσότερο και εκ των οποίων το καθένα διαρκεί μεταξύ 5' - 60' (πίνακας 2) [1].

Σύμφωνα με μελέτες το 26% των ασθενών έχει τουλάχιστον μία από τις τρεις μορφές αύρας που διαρκεί περισσότερο από μία ώρα. Το 5% των περιστατικών με αύρα είναι άνω των 4 ωρών. Κατά την οπτική αύρα μπορεί να υπάρχουν θετικά ή αρνητικά συμπτώματα (σκοτεινές οπές, τυφλές κηλίδες) ή και τα δύο φαινόμενα με συχνότητα >90%. Η αισθητική αύρα μπορεί να ακολουθεί την οπτική, με τη μορφή αιμωδιών (μούδιασμα, μυρμήγκιασμα) που επεκτείνονται σταδιακά. Επίσης μπορεί να εντοπίζονται κινητικά συμπτώματα και δυσκολίες στην εκφορά λόγου. Τα συμπτώματα μπορεί να προηγούνται, να διαρκούν, ακόμη και να ξεκινούν κατά το στάδιο της κεφαλαλγίας. Σε αντίθεση με την κοινή πεποίθηση ότι η φάση της αύρας και της κεφαλαλγίας ακολουθούν μια διαδοχική σειρά, πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι οι φάσεις αυτές δεν είναι καλά διακριτές μεταξύ τους [9].

Σε ασθενείς που πάσχουν από συμπτώματα κινητικής αύρας όπως στην ημιπληγική ημικρανία, τα συμπτώματα της αύρας συνήθως διαρκούν περισσότερο και μπορεί να διαρκέσουν έως 72 ώρες και συμπίπτουν με τη φάση της κεφαλαλγίας.

Πιστεύεται ότι ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός στον οποίο βασίζεται το φαινόμενο της αύρας είναι ένα παροδικό κύμα νευρωνικής αποπόλωσης του εγκεφαλικού φλοιού, εμπλεκοντας νευρώνες, κύτταρα της γλοίας και αγγεία. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται "επεκτεινόμενη φλοιϊκή καταστολή" ή "φλοιώδης μετακινούμενη καταστολή" (CSD Cortical Spreading Depolarisation). Προκαλείται από μία αρχική αποπόλωση των περιοχών συνήθως του ενός ινιακού λοβού ακολουθούμενη από μειωμένη νευρωνική δραστηριότητα και εξάπλωση της ολιγαμίας που μπορεί να οδηγήσει στην κλινική κατάσταση της αύρας. Τα νευροφυσιολογικά χαρακτηριστικά, η διάδοσή του στον οπτικό φλοιό και η δυναμική των οπτικών συμπτωμάτων συσχετίζουν το νευρωνικό αποπολωτικό κύμα (CSD) με το φαινόμενο της αύρας. Σε απεικονιστικές μελέτες φαίνεται η εμπλοκή του αποπολωτικού κύματος στην έναρξη του πονοκεφάλου, δεν σχετίζεται όμως με την έναρξη του πλήρους συνδρόμου της ημικρανίας [10].

Στάδιο κεφαλαλγίας

Η κεφαλαλγία έχει διάρκεια 4-72 ώρες, συνοδεύεται από ναυτία, φωτοφοβία και φωνοφοβία ή και τα δύο. Ο πονοκέφαλος χαρακτηρίζεται ως μονόπλευρος, παλλόμενος, μέτριας ή σοβαρής έντασης, ο οποίος επιδεινώνεται με τη σωματική δραστηριότητα. Δύο από αυτά τα χαρακτηριστικά αρκούν για να πληρούν τα διαγνωστικά κριτήρια της ημικρανίας. Ο πόνος στην περιοχή της κεφαλής,

επιδεινώνεται και μπορεί να εξελιχθεί σε υψηλής έντασης. Κάποιοι ασθενείς περιγράφουν έναν πόνο που πιέζει ή σφίγγει. Εντοπίζεται συνήθως στη μία πλευρά της κεφαλής και ειδικότερα στην αρχή της κρίσης. Ορισμένοι ασθενείς παραπονιούνται για πόνο και στις δύο πλευρές ή στο μέτωπο, αλλά συνήθως όχι στο πίσω μέρος του κεφαλιού. Ναυτία και έμετος μπορεί να εμφανιστούν σε αυτό το στάδιο και ο ασθενής μπορεί να έχει ευαισθησία στο φως, στον ήχο ή και στα δύο.

Σε πολλές περιπτώσεις, οι κρίσεις της ημικρανίας είναι πιθανό να ξεκινήσουν κεντρικά, στις περιοχές του εγκεφάλου ικανές να δημιουργήσουν τα κλασικά νευρολογικά συμπτώματα των πρόδρομων συμπτωμάτων και της αύρας, ενώ η φάση της κεφαλαλγίας ξεκινά με επακόλουθη ενεργοποίηση των μηνιγγικών νευρώνων στην αρχή του τριδυμοαγγειακού συστήματος. Οι ημικρανίες είναι γενικά πιο σοβαρές από τις κεφαλαλγίες τύπου τάσης.

Στάδιο αποδρομής

Το στάδιο μετά το σύνδρομο δεν ορίζεται ακόμη από τη Διεθνή Ταξινόμηση Διαταραχών Κεφαλαλγίας (ICHD-3β). Τα αποτελέσματα από τις λίγες μελέτες που επικεντρώθηκαν στο τελευταίο στάδιο της ημικρανίας υποδηλώνουν ότι τα χαρακτηριστικά συμπτώματα είναι παρόμοια με αυτά που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια των πρόδρομων συμπτωμάτων. Τα τυπικά συμπτώματα μετά το σύνδρομο περιλαμβάνουν κόπωση, δυσκολίες συγκέντρωσης και δυσκαμψία του αυχένα. Παραμένει ακόμη ασαφές εάν αυτά τα συμπτώματα ξεκινούν κατά την πρόωρη φάση και παραμένουν καθ' όλη τη διάρκεια του πονοκεφάλου, εάν ξεκινούν κατά το στάδιο του πονοκεφάλου, ή αν εμφανίζονται μετά την κεφαλαλγία.

Οι ασθενείς πολλές φορές συγχέουν τα συμπτώματα της αποδρομής με τα αποτελέσματα του φαρμάκου που τους χορηγήθηκε για τον πονοκέφαλο, υποδεικνύοντας ότι αυτά τα συμπτώματα εμφανίζονται ή επανεμφανίζονται μετά τη λήξη του πονοκεφάλου. Ωστόσο, κλινική δοκιμή αποκάλυψε ότι τα συμπτώματα της αποδρομής είναι πιο εμφανή στο εικονικό φάρμακο όταν ανακουφίζεται ο πόνος.

1.1.6. Ιστορικά στοιχεία

Το πρώτο καταγεγραμμένο περιστατικό κεφαλαλγίας αναφέρεται πριν από περίπου 6.000 χρόνια. Μια αρχική περιγραφή που αντιστοιχεί στην ημικρανία περιέχεται στον πάπυρο Ebers, η οποία χρονολογείται γύρω στο 1.500 π.Χ. στην αρχαία Αίγυπτο.

Ο Ιπποκράτης ήταν ο πρώτος που έδωσε λεπτομερή περιγραφή της ημικρανίας. Πρώτα όρισε την κεφαλαλγία ως διαταραχή και στη συνέχεια περιέγραψε τη μονόπλευρη εντόπιση του πόνου κατά

τη διάρκεια ημικρανίας και τη σχέση της με τα συμπτώματα ναυτίας και εμέτου. Ήταν ο πρώτος που περιέγραψε το φαινόμενο της οπτικής αύρας σε πάσχοντες από ημικρανία.

Το πρώτο καταγεγραμμένο σύστημα ταξινόμησης χρησιμοποιήθηκε από τον Αρεταίο της Καππαδοκίας, ιατρό της ελληνορωμαϊκής αρχαιότητας. Ήταν ο πρώτος που πραγματοποίησε τη διάκριση μεταξύ τριών διαφορετικών τύπων κεφαλαλγίας και η ταξινόμηση βασίστηκε στην περιοχή που εντοπιζόταν ο πόνος:

- κεφαλαλγία, με την οποία υποδείκνυε έναν βραχύ, ήπιο πονοκέφαλο,
- κεφαλαλγία αναφερόμενη σε χρόνιο πόνο,
- ετεροκρανία, μια παροξυσμική κεφαλαλγία στη μία πλευρά του κεφαλιού.

Ο Γαληνός της Περγάμου χρησιμοποίησε πρώτος τον όρο "ημικρανία" δηλαδή μισό κρανίο, από όπου προήλθε ο όρος που χρησιμοποιούμε σήμερα. Εισηγήθηκε επίσης ότι ο πόνος ξεκινούσε από τα μηνίγγια και τα αιμοφόρα αγγεία στο κεφάλι.

Οι ημικρανίες διαχωρίστηκαν για πρώτη φορά από τον Louis Hyacinthe Thomas το 1887, στους δύο υπότυπους που χρησιμοποιούμε και σήμερα, "migraine ophthalmique" ημικρανία με αύρα και "migraine vulgaire" ημικρανία χωρίς αύρα.

Από τον 16^ο ως τον 19^ο αιώνα πολλοί γιατροί πίστευαν ότι η ημικρανία προκαλείται από την αγγειοδιαστολή των αιμοφόρων αγγείων και η αύρα από αγγειοσυστολή ή στένωση των αιμοφόρων αγγείων. Η θεωρία της αγγειοδιαστολής κράτησε μέχρι τα τέλη του 20^{ου} αιώνα.

Οι σημαντικότερες θεωρίες που αναπτύχθηκαν για την παθοφυσιολογία της ημικρανίας βασίστηκαν σε νευρικούς ή αγγειακούς μηχανισμούς που μπορεί να προκαλούν τις κρίσεις. Σε μελέτες που έγιναν τη δεκαετία του 1940 σε συνειδητούς ασθενείς επανεξετάστηκε η θεωρία ότι η ημικρανία πιθανότατα είναι μια αγγειακή διαταραχή. Η θεωρία της αγγειακής διαταραχής παρέμεινε μέχρι την ανάπτυξη της σουματριπτάνης, η οποία εμφάνισε νευρικές επιδράσεις στο τριδυμοαυχενικό σύμπλεγμα (Trigeminal Cervical Complex, TCC) [11].

1.2. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑΣ

Η προέλευση των αρχικών νευρωνικών μηχανισμών που διέπουν την πρωτογενή κατάσταση στα άτομα που είναι ευαίσθητα σε κρίσεις ημικρανίας, δεν είναι ακόμη σαφές. Απεικονιστικές μελέτες του εγκεφάλου έχουν δείξει ότι κατά τη διάρκεια της ημικρανίας ενεργοποιούνται συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου, υποδεικνύοντας τον ρόλο τους στην παθοφυσιολογία της νόσου.

Ο πόνος που σχετίζεται με την ημικρανία, συμπεριλαμβανομένων των μετωπικών, βρεγματικών, ινιακών και αυχενικών περιοχών θεωρείται ότι είναι συνέπεια της ενεργοποίησης και της ευαισθητοποίησης των τριδυμοαγγειακών οδών, του εγκεφαλικού στελέχους και των πυρήνων του διεγκεφάλου. Επιπλέον, μια πρωταρχική απορρύθμιση της αισθητικής επεξεργασίας είναι πιθανό να οδηγήσει σε νευρολογικά συμπτώματα. Η ημικρανία μπορεί να θεωρηθεί ως μια εγκεφαλική κατάσταση αλλαγμένης διέγερσης.

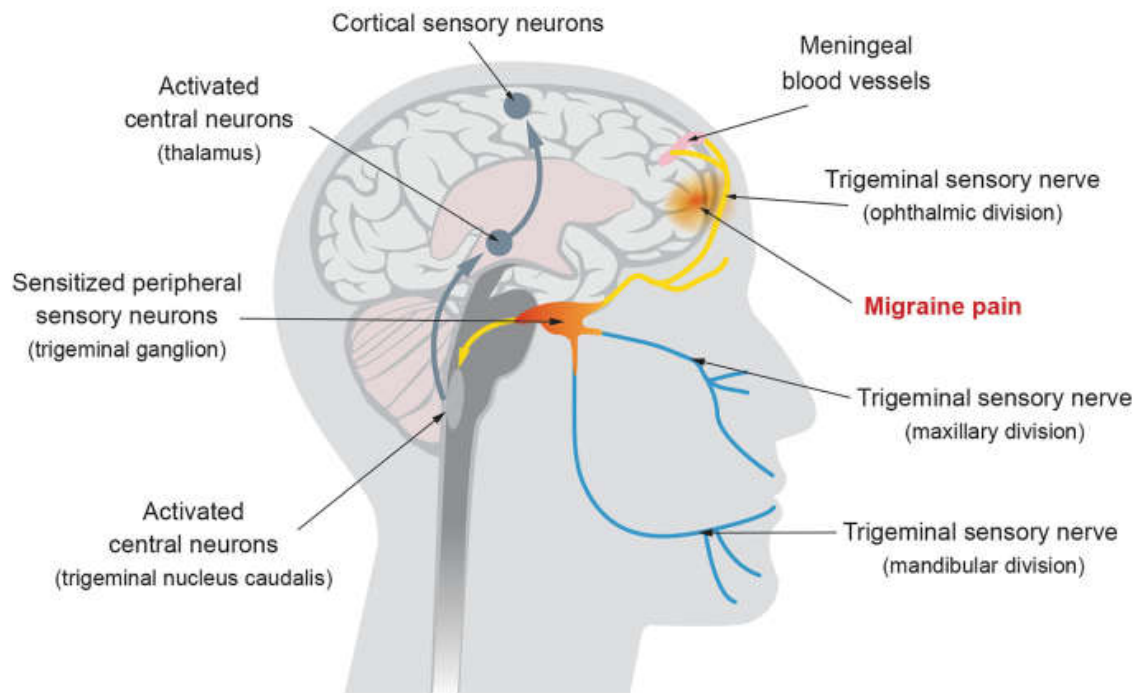
Η αναγνώριση πολλών γονιδίων που είναι υπεύθυνα για την οικογενή ημιπληγική ημικρανία, αυξάνει την πιθανότητα σοβαρών συμπτωμάτων αύρας υποστηρίζοντας την άποψη ότι η ημικρανία μπορεί να έχει γενετική προδιάθεση.

Η διαταραχή προκαλείται από νευρωνική δυσλειτουργία, η οποία επιφέρει ως φυσική αλλαγή την διεύρυνση των αιμοφόρων αγγείων. Με άλλα λόγια, οι δυσλειτουργίες του ανθρώπινου εγκεφάλου οδηγούν σε ημικρανίες και η αγγειοδιαστολή είναι το φυσικό αποτέλεσμα και όχι η αιτία της διαταραχής. Περαιτέρω έρευνες οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι οι φυσικές και βιοχημικές αλλαγές που αποτελούν τις κύριες αιτίες των κρίσεων ημικρανίας είναι :

- η ενεργοποίηση του τριδυμοαγγειακού συστήματος
- η ευαισθητοποίηση των νευρικών κυττάρων
- η απελευθέρωση του πεπτιδίου που σχετίζεται με το γονίδιο καλσιτονίνης (CGRP)
- η φλοιώδης μετακινούμενη καταστολή (Cortical Spreading Depolarisation, CSD).

Το στάδιο του πονοκεφάλου πιστεύεται ότι προέρχεται από την ενεργοποίηση των νευρώνων των ενδοκρανιακών αγγείων. Το τριδυμοαγγειακό σύστημα αποτελείται από αισθητικούς νευρώνες οι οποίοι από το γάγγλιο του τριδύμου νευρώνουν τα μηνιγγικά αγγεία. Η ενεργοποίηση προκαλεί απελευθέρωση CGRP και αγγειοδιαστολή των μηνιγγικών αγγείων. Ο πόνος στο πρόσωπο προέρχεται κυρίως από την ενεργοποίηση του τρίδymου νεύρου. Οι ενεργοποιημένοι νευρώνες των μηνίγγων, μέσω της απελευθέρωσης CGRP από το γάγγλιο του τρίδymου ενεργοποιούν τον ραχιαίο πυρήνα του τρίδymου και στη συνέχεια τους πυρήνες του εγκεφαλικού στελέχους και τον

υποθάλαμο. Οι πυρήνες του θαλάμου λαμβάνουν την πληροφορία του πόνου από τη σκληρά μήνιγγα (dura mater) διαμορφώνοντας την αντίληψη του πόνου. Οι νευρώνες του θαλάμου προβάλλουν σε περιοχές του φλοιού προκαλώντας παροδικά νευρολογικά συμπτώματα όπως δυσκολίες συγκέντρωσης, φωτοφοβία και φωνοφοβία (εικόνα 3) [12].



Εικόνα 3. Ενεργοποίηση του τριδυμοαγγειακού συστήματος.

Η τάση του φλοιού της κεφαλής, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της ημικρανίας. Πρόκειται για ένα αυτο-πολλαπλασιαστικό κύμα κυτταρικής αποπόλωσης, που απλώνεται βραδέως στον εγκεφαλικό φλοιό και σχετίζεται με τη βιοηλεκτρική δραστηριότητα των νευρώνων και την αλλοιωμένη λειτουργία του εγκεφάλου (CSD). Σαν φαινόμενο έχει συνδεθεί με την αύρα της ημικρανίας. Το CSD προκαλεί έκλυση προφλεγμονωδών μορίων και CGRP στα μηνιγγικά αγγεία, ενεργοποιώντας το τριδυμοαγγειακό σύστημα.

Κατά τη διάρκεια μιας οξείας κρίσης ημικρανίας ενεργοποιείται το τρίδυμο νεύρο, προκαλώντας περιφερική ευαισθητοποίηση. Αυτό οδηγεί σε κεντρική ευαισθητοποίηση με ενεργοποίηση του ραχιαίου πυρήνα του τριδύμου και του θαλάμου. Η περιφερική και κεντρική ευαισθητοποίηση, η διαδικασία δηλαδή κατά την οποία οι νευρώνες γίνονται ολοένα και πιο ευαίσθητοι στη διέγερση, πιστεύεται ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία των κρίσεων ημικρανίας. Η ευαισθητοποίηση οδηγεί σε μειωμένα όρια απόκρισης, αυξημένο μέγεθος απόκρισης και ανάπτυξη αυθόρμητης νευρωνικής δραστηριότητας. Η περιφερική ευαισθητοποίηση στον πρωτογενή

προσαγωγό νευρώνα και η κεντρική ευαισθητοποίηση των νευρώνων ανώτερης τάξης του νωτιαίου μυελού και του εγκεφάλου, έχει αποδειχθεί ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στον σωματικό και τον νευροπαθητικό πόνο. Πολλά από τα συμπτώματα της ημικρανίας συνδέονται με τη διαδικασία της ευαισθητοποίησης όπως είναι ο πόνος, η επιδείνωση της κεφαλαλγίας από τη σωματική δραστηριότητα και το φαινόμενο της αλλοδυνίας [9]. Η συνεχής έκθεση σε στρεσογόνους παράγοντες μειώνει το κατώφλι διέγερσης σε μελλοντική νευρωνική ενεργοποίηση, οδηγώντας σε κεντρική ευαισθητοποίηση. Η μακροχρόνια ενεργοποίηση και ευαισθητοποίηση των περιφερικών και κεντρικών νευρώνων εξηγεί και τη μετάβαση της επεισοδιακής ημικρανίας σε χρόνια [12].

Ο υποθάλαμος ρυθμίζει τον κύκλο ύπνου-εγρήγορσης, τη θερμοκρασία σώματος, την πρόσληψη τροφής, τις ορμονικές διακυμάνσεις και τη διατήρηση της ομοιόστασης του οργανισμού. Ο εγκέφαλος κατά τη διάρκεια της ημικρανίας είναι εξαιρετικά ευαίσθητος στις αποκλίσεις από την ομοιόσταση και οι νευρώνες του υποθαλάμου που ρυθμίζουν τους κερκάρδιους ρυθμούς και την ομοιόσταση είναι υπεύθυνοι για την έναρξη κάποιων εκ των πρόωρων συμπτωμάτων της ημικρανίας.

1.2.1. Πεπτίδιο που σχετίζεται με το γονίδιο της καλσιτονίνης

(CGRP Calcitonin-Gen-Related-Peptide)

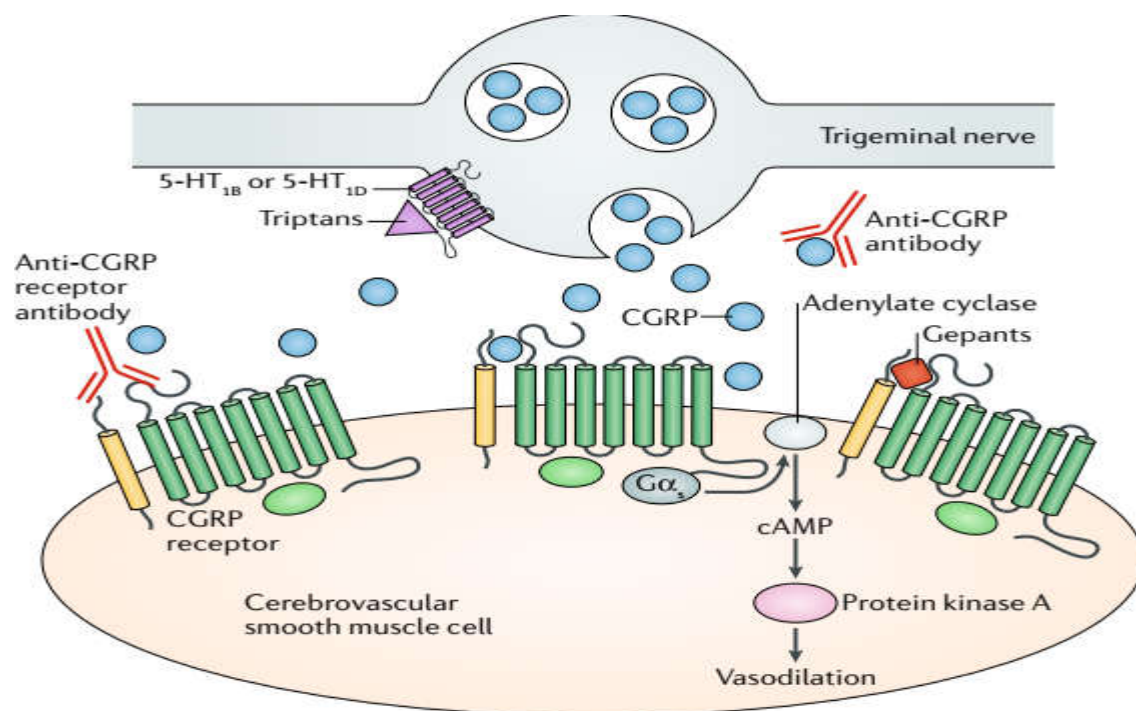
Ανακαλύφθηκε το 1982 και τα πρώτα δεδομένα για τη συμμετοχή του CGRP στο τριδυμοαυχενικό σύστημα παρουσιάστηκαν στο Παρίσι το 1984 σε μια συνάντηση για τα Ρυθμιστικά Πεπτίδια και αργότερα σε μια σειρά δημοσιεύσεων.

Το πεπτίδιο που σχετίζεται με το γονίδιο της καλσιτονίνης (CGRP) είναι ένας πολυλειτουργικός ρυθμιστικός παράγοντας με ισχυρή αγγειοδιασταλτική δράση που παράγεται στους κεντρικούς και περιφερικούς νευρώνες. Προωθεί την απελευθέρωση της ουσίας P, αυξάνοντας την διαπερατότητα των αγγείων. Είναι 10-100 φορές πιο ισχυρό από άλλα αγγειοδιασταλτικά όπως η ακετυλοχολίνη και η ουσία P. Είναι μέλος της οικογένειας πεπτιδίων καλσιτονίνης, που περιλαμβάνει την καλσιτονίνη, την αμυλίνη (AMY) και την αδρενομεδουλίνη (AM).

Το CGRP υπάρχει σε δύο ισομορφές στον άνθρωπο, το α -CGRP και το β -CGRP. Το α -CGRP έχει μήκος 37 αμινοξέα. Σχηματίζεται με εναλλακτικό μάτισμα του γονιδίου άλφα του πεπτιδίου που σχετίζεται με την καλσιτονίνη (CALCA) και βρίσκεται στο χρωμόσωμα 11p15.2. Το γονίδιο εκτείνεται σε μια περιοχή περίπου 6,3kb και περιλαμβάνει συνολικά 6 εξόνια. Το β -CGRP διαφέρει από το

α -CGRP μόνο σε τρία αμινοξέα, και κωδικοποιείται από ένα ξεχωριστό γονίδιο σε κοντινή απόσταση, το πεπτιδίο βήτα σχετιζόμενο με καλσιτονίνη (CALCB) [11]. Το α -CGRP βρίσκεται στους περιφερικούς αισθητικούς νευρώνες και στο ΚΝΣ.

Από την ανακάλυψή του μέχρι σήμερα έχουν πραγματοποιηθεί πολλές μελέτες στο τριδυμοαυχενικό σύστημα για τον βιολογικό ρόλο του CGRP στα κρανιακά αισθητήρια νεύρα που εμπλέκονται στην ημικρανία. Το CGRP είναι ένας νευροδιαβιβαστής που παράγεται σε περιφερικούς αισθητήριους νευρώνες και σε πολλές θέσεις σε όλο το ΚΝΣ. Δημιουργείται μετά τη διάσπαση ενός προ-πεπτιδίου και συσκευάζεται σε κυστίδια για τη μεταφορά του στους νευράξονες και στις θέσεις απελευθέρωσής του [11]. Στα νεύρα που παράγουν CGRP, τα προσυναπτικά σημεία έχουν τη χαρακτηριστική μορφή εστιακών διογκωμάτων, που εμφανίζονται σε τακτά διαστήματα κατά μήκος του νευρώνα. Μετά τη νευρική διέγερση, το CGRP απελευθερώνεται από τα κυστίδια αποθήκευσης μέσω εξωκυττάρωσης εξαρτώμενης από ασβέστιο. Η απελευθέρωση του CGRP διεγείρεται από την καψαϊκίνη.



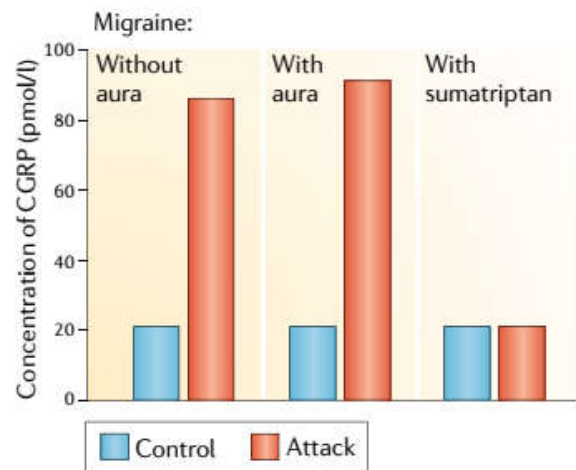
Εικόνα 4. Απεικόνιση του μηχανισμού δράσης των τριπτανών, των μονοκλωνικών αντισωμάτων κατά του CGRP και του CGRP- υποδοχέα και των ανταγωνιστών του CGRP-υποδοχέα.

Οι προσυναπτικοί υποδοχείς που βρίσκονται στους τριδύμους νευρώνες ρυθμίζουν την απελευθέρωση του CGRP. Οι προσυναπτικοί υποδοχείς σεροτονίνης (5-υδροξυτριπταμίνη), 5-HT_{1B} και 5-HT_{1D}, αναστέλλουν την απελευθέρωση CGRP. Αυτοί οι υποδοχείς είναι οι στόχοι για τις τριπτάνες και μεσολαβούν στα αποτελέσματα αυτών των φαρμάκων στην ανακούφιση της ημικρανίας (εικόνα 4).

Ένας τρίτος υπότυπος του προσυναπτικού υποδοχέα σεροτονίνης, ο 5-HT_{1F} έχει αναγνωριστεί ως στόχος θεραπευτικού ενδιαφέροντος. Η ενεργοποίηση αυτού του υποδοχέα αναστέλλει την απελευθέρωση του CGRP και κλινική μελέτη έχει δείξει ότι η λασμιτιδάνη, ένας 5-HT_{1F} αγωνιστής, είναι αποτελεσματικός στη θεραπεία της ημικρανίας.

Μετά την απελευθέρωσή του, το CGRP αποικοδομείται από μεταλλοπρωτεϊνάσες. Η αμυλίωση στο καρβοξυτελικό του άκρο βοηθά στην προστασία του πεπτιδίου και αυξάνει τον χρόνο ημιζωής του. Αυτή η ιδιότητα επιτρέπει στο CGRP να εξαπλωθεί σε στόχους μακριά από τον τόπο απελευθέρωσής του.

Το CGRP έχει μετρηθεί στο ανθρώπινο αίμα που συλλέχθηκε από την εξωτερική σφαγιτίδα φλέβα, μετά από διέγερση του γαγγλίου του τριδύμου (εικόνα 5). Ο χρόνος ημίσειας ζωής του CGRP στο ανθρώπινο πλάσμα, μετά από έγχυση CGRP έχει εκτιμηθεί στα 7' κατά τη διάρκεια μιας γρήγορης αποσύνθεσής του και 26' κατά τη διάρκεια μιας βραδύτερης αποσύνθεσής του.

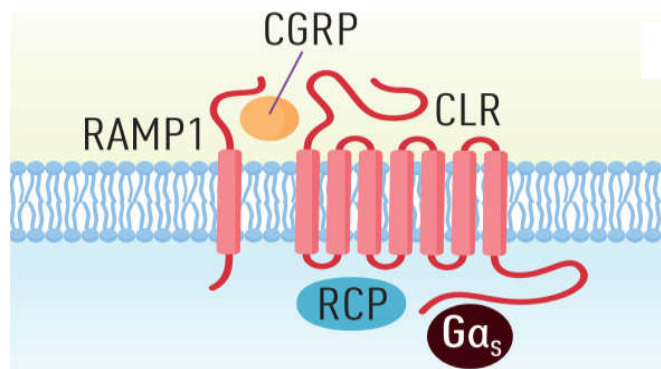


Εικόνα 5. Επίπεδα του CGRP κατά τη διέγερση του τριδύμου γαγγλίου και χορήγηση σουματριπτάνης.

1.2.2 Υποδοχέας του πεπτιδίου που σχετίζεται με το γονίδιο καλσιτονίνης

Ο υποδοχέας του CGRP είναι ένα σύμπλεγμα πρωτεϊνών, οι οποίες είναι όλες απαραίτητες για την ειδικότητα του προσδέματος και τη λειτουργία του υποδοχέα [13].

Το κέντρο του συμπλέγματος είναι η πρωτεΐνη RAMP1 συζευγμένη με τον υποδοχέα CLR.



Εικόνα 6. Σχηματική απεικόνιση του CGRP-υποδοχέα.

Ο υποδοχέας που μοιάζει με τον υποδοχέα καλσιτονίνης CLR (calcitonin-like receptor) είναι ένα απαιτούμενο στοιχείο για τους CGRP-υποδοχείς και τους υποδοχείς αδρενομεδουλίνης AM1 και AM2. Ο CLR σχηματίζει ένα ετεροδιμερές με την πρωτεΐνη τροποποίησης δραστηριότητας υποδοχέα (RAMP1, receptor activity-modifying protein 1) δημιουργώντας έναν λειτουργικό υποδοχέα μεμβράνης με ειδική συγγένεια για το CGRP. Οι πρωτεΐνες τροποποίησης δραστηριότητας υποδοχέα (RAMPs) είναι μονές διαμεμβρανικές πρωτεΐνες που αλλάζουν τη φαρμακολογία και τη λειτουργικότητα συγκεκριμένων G-πρωτεϊνών που συνδέονται με τους υποδοχείς. Η περιοχή σύνδεσης του προσδέματος βρίσκεται στη διεπαφή μεταξύ RAMP1 και CLR του υποδοχέα CGRP. Αυτή η συν-έκφραση των CLR και RAMP1 είναι απαραίτητη για να ανταποκριθεί στο CGRP. Το "σύμπλοκο CGRP-υποδοχέα" περιλαμβάνει επίσης δύο κυτταροπλασματικές πρωτεΐνες που συνδέονται με το ετεροδιμερές CLR–RAMP1 για τη μεσολάβηση της μεταγωγής του σήματος.

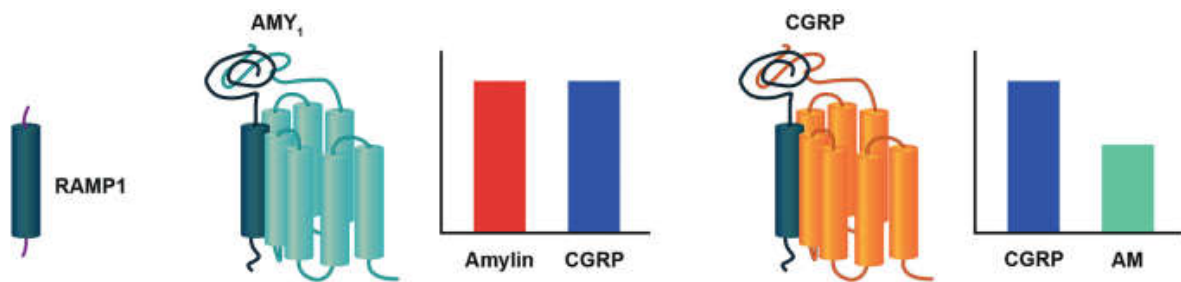
Ο CLR συνδέεται με μια G-πρωτεΐνη που περιέχει την υπομονάδα G_{α_s} , η οποία ενεργοποιεί την αδενυλική κυκλάση και τις εξαρτώμενες από cAMP οδούς σηματοδότησης (εικόνα 6). Επιπλέον, ο CGRP-υποδοχέας συνδέεται με έναν υποδοχέα σύζευξης πρωτεΐνης (RCP receptor coupling protein) που ενισχύει την ενεργοποίηση της G-πρωτεΐνης και μεσολαβεί στη μεταγωγή του σήματος.

Η ενδοκυττάρια αύξηση του cAMP ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση A (PKA), η οποία προκαλεί τη φωσφορυλίωση πολλαπλών καθοδικών στόχων, όπως κανάλια K-ATP, εξωκυτταρικές κινάσες που σχετίζονται με το σήμα (ERKs) και παράγοντες μεταγραφής (CREB). Στον εγκεφαλοαγγειακό λείο μυ η αύξηση του ενδοκυττάρου cAMP οδηγεί σε αγγειοχάλαση και αγγειοδιαστολή. Σημαντικό ρόλο στη σηματοδότηση CGRP παίζει η ρύθμιση και η απευαισθητοποίηση του υποδοχέα που προκαλείται από την ενεργοποίησή του από έναν αγωνιστή.

Μετά τη σύνδεση του CGRP με τον υποδοχέα, ο CLR φωσφορυλιώνεται γρήγορα, προκαλώντας την εσωτερίκευση του υποδοχέα μέσω της πρόσληψής του από τις β-αρρεστίνες. Η παροδική διέγερση

από το CGRP προκαλεί εσωτερίκευση του υποδοχέα στα ενδοσώματα, από όπου ο υποδοχέας μπορεί να ανακυκλωθεί γρήγορα στην μεμβράνη. Η χρόνια έκθεση σε CGRP ξεκινά μια διαδικασία εσωτερίκευσης του υποδοχέα στα λυσοσώματα για αποδόμηση [13].

Ενδιαφέρον προκαλεί η ύπαρξη ενός δεύτερου υποδοχέα που ανταποκρίνεται στο CGRP, ο υποδοχέας αμυλίνης AMY1, ο οποίος αποτελείται από την υπομονάδα RAMP1 και τον υποδοχέα καλσιτονίνης (CTR) (εικόνα 7).



Εικόνα 7. Υποδοχέας αμυλίνης (RAMP1-CTR), υποδοχέας CGRP (RAMP1-CLR). Τα ιστογράμματα είναι ενδεικτικά σχετικά με τη συγγένεια προσδέματος-υποδοχέα. AMY₁: υποδοχέας αμυλίνης, AM: αδρενομεδουλινη.

Η σηματοδότηση μέσω του υποδοχέα AMY1 είναι παρόμοια για την αμυλίνη και το CGRP, ωστόσο πρόσφατη μελέτη δείχνει ότι η ρύθμιση του AMY1 δεν προκαλεί εσωτερίκευση του υποδοχέα. Ο υποδοχέας AMY1 βρίσκεται στο τρίδυμο γάγγλιο και δεν αποκλείεται από φάρμακα που στοχεύουν τον CGRP-υποδοχέα. Δεν είναι γνωστό αν συμβάλλει στον μηχανισμό της ημικρανίας [12]. Η κατανομή του CGRP είναι ευρεία στον ανθρώπινο οργανισμό και η σηματοδότηση μέσω του CGRP συμμετέχει σε αγγειακές και νευρολογικές λειτουργίες καθώς και στη διαδικασία της νευρογενούς φλεγμονής. Λαμβάνοντας υπόψη την ομοιότητα των πεπτιδίων της οικογένειας καλσιτονίνης και την πιθανή διασταυρούμενη αντιδραστικότητα με τους υποδοχείς τους, απαιτείται μια διεξοδική διερεύνηση των πρωτεϊνών που αποτελούν τους υποδοχείς για την καλύτερη κατανόηση της σηματοδότησης μέσω του CGRP και τις συνέπειές της στην ασθένεια.

Ανταγωνιστές του CGRP-υποδοχέα

Σε πειραματικές και κλινικές μελέτες έχουν βρεθεί αρκετά μικρά μόρια που αποκλείουν εκλεκτικά τον υποδοχέα του CGRP. Αν και αυτά τα μόρια δε σχετίζονται χημικά μεταξύ τους, έχουν κοινό μηχανισμό δράσης και ονομάστηκαν συλλογικά γεπάντες (gerants). Όλες οι γεπάντες που έχουν δοκιμαστεί μέχρι σήμερα είναι αποτελεσματικές σε ασθενείς με ημικρανία. Κοινό χαρακτηριστικό τους είναι η υψηλή συγγένεια για τους υποδοχείς του CGRP. Η περιοχή της ανταγωνιστικής δέσμευσής τους βρίσκεται στη διεπαφή μεταξύ RAMP1 και CLR (εικόνα 4).

Η ολκεγεπάντη ήταν ο πρώτος ανταγωνιστής του CGRP-υποδοχέα που ανακαλύφθηκε. Στα κύτταρα και σε παρασκευάσματα ιστών, η ολκεγεπάντη εμπόδισε ισχυρά τη σύνδεση του CGRP στον υποδοχέα του. Οι γεπάντες που αναπτύχθηκαν στη συνέχεια εμφάνισαν μεγαλύτερη ισχύ και καλύτερη βιοδιαθεσιμότητα. Οι γεπάντες μείωσαν σημαντικά τα συμπτώματα όπως φωτοφοβία, φωνοφοβία, τη λειτουργική αναπηρία και σημείωσαν μείωση του πόνου. Κατά τις κλινικές δοκιμές φάσης II και III, έδειξαν αποτελεσματικότητα στην οξεία και προληπτική θεραπεία της ημικρανίας. Η αποτελεσματικότητά τους ήταν παρόμοια με αυτή των τριπτανών και δεν συνοδεύτηκε από καρδιαγγειακά συμπτώματα, τα οποία μπορεί να εμφανιστούν με τις τριπτάνες και τις καθιστούν μη ασφαλείς σε ασθενείς με καρδιαγγειακές παθήσεις. Οι ανταγωνιστές του CGRP-υποδοχέα δεν προκαλούν αγγειοσυστολή, καθιστώντας αυτά τα φάρμακα ασφαλή για χρήση σε αυτούς τους ασθενείς. Ωστόσο, η κλινική ανάπτυξη των ανταγωνιστών του CGRP-υποδοχέα τερματίστηκε εξαιτίας της ηπατοτοξικότητας που εμφάνισαν μετά από μακροχρόνια χρήση [11].

Αυξημένη κυκλοφορία του CGRP στο αίμα

Goadsby et al, το 1990 παρατήρησαν ότι το CGRP ήταν το μόνο νευροπεπτίδιο που απελευθερώθηκε κατά τη διάρκεια της ημικρανίας. Σε δείγματα αίματος που λήφθηκαν από τις εξωτερικές σφαγίτιδες φλέβες των ασθενών, τα επίπεδα του CGRP βρέθηκαν αυξημένα κατά τη διάρκεια του πονοκεφάλου, ενώ τα επίπεδα άλλων νευροπεπτιδίων που σχετίζονται με το τρίδυμο νεύρο δεν μεταβλήθηκαν (εικόνα 5)[11]. Αυξημένα επίπεδα CGRP στο αίμα παρατηρήθηκαν και σε άλλες πρωτογενείς διαταραχές κεφαλαλγίας, όπως στην αθροιστική κεφαλαλγία και στη χρόνια παροξυσμική κεφαλαλγία. Η διαφορά τους με την ημικρανία, είναι ότι σε αυτές τις πρωτογενείς διαταραχές παρατηρείται και ταυτόχρονη απελευθέρωση του αγγειοδραστικού εντερικού πεπτιδίου (VIP vasoactive intestinal peptide). Σε μελέτες ασθενών με ημικρανία έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα CGRP στο πλάσμα, το σάλιο και σε δείγματα εγκεφαλονωτιαίου υγρού (CSF Cerebrospinal Fluid).

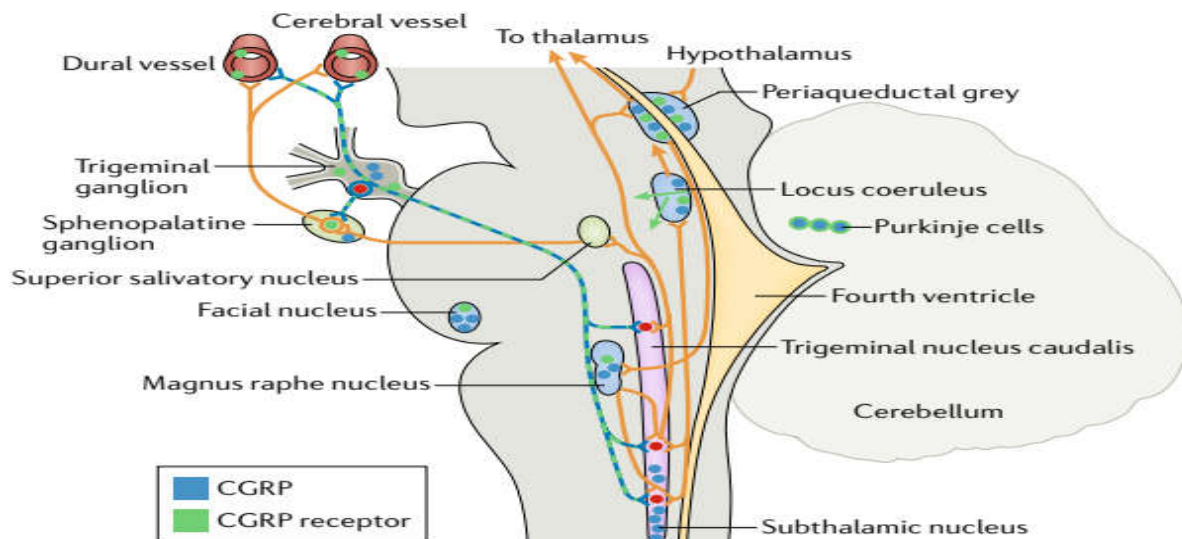
Το CGRP θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί σαν διαγνωστικός βιοδείκτης της ημικρανίας, ωστόσο η αστάθεια και ο σύντομος χρόνος ημίσειας ζωής του, δεν επιτρέπουν μια αξιόπιστη μέτρηση. Σε δείγμα αίματος από την εξωτερική σφαγίτιδα φλέβα κατά τη διάρκεια ημικρανίας ανιχνεύθηκε αύξηση του CGRP, ενώ δεν ανιχνεύθηκε καμία αλλαγή στα επίπεδα του CGRP στην περιφερική κυκλοφορία σε δείγματα που λήφθηκαν την ίδια στιγμή. Σε κλινικές μελέτες, εξωγενές CGRP εγχύθηκε ενδοφλεβίως σε ασθενείς που ήταν επιρρεπείς σε κρίσεις ημικρανίας. Το ερέθισμα αυτό προκάλεσε έναν διαρκή πονοκέφαλο που έμοιαζε με ημικρανία, υποδηλώνοντας το σημαντικό ρόλο του CGRP στο μηχανισμό της ημικρανίας.

Αναστολή της απελευθέρωσης CGRP από τις τριπτάνες

Οι τριπτάνες χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της οξείας ημικρανίας. Η σουματριπτάνη αποδείχθηκε για πρώτη φορά ότι ανακουφίζει από τα συμπτώματα της ημικρανίας στις αρχές της δεκαετίας του 1990. Είναι μερικοί αγωνιστές των υποδοχέων 5-HT_{1B} και 5-HT_{1D} (εικόνα 4) και αρχικά θεωρήθηκε ότι ανακουφίζουν την ημικρανία μέσω αγγειοσυστολής και ρύθμισης του τριδύμου νεύρου. Οι δοκιμές έδειξαν τη μείωση του CGRP στο εξωκρανιακό πλάσμα μετά τη χορήγηση της σουματριπτάνης σε ασθενείς κατά τη φάση κεφαλαλγίας, με ταυτόχρονη μείωση του πονοκέφαλου (εικόνα 5). Αυτό το εύρημα επικύρωσε τον θεραπευτικό μηχανισμό των τριπτανών και επιβεβαίωσε περαιτέρω τον πρωτεύοντα ρόλο του CGRP στην ημικρανία.

Το CGRP στο τριδυμοαγγειακό σύστημα

Το CGRP παίζει βασικό ρόλο στη διάδοση του πόνου που εμπλέκεται στον πονοκέφαλο, στο τριδυμοαγγειακό σύστημα. Για την καλύτερη κατανόηση του τρόπου θεραπείας με στόχευση το CGRP πρέπει να μελετήσουμε τις κύριες λειτουργίες αυτού του νευροπεπτιδίου, τις θέσεις του και των υποδοχέων του στο τριδυμοαγγειακό σύστημα. Στην εικόνα 8 απεικονίζονται οι δομές που εκφράζουν το CGRP και τους CGRP-υποδοχείς. Είναι χαρακτηριστικό ότι μόνο τα εγκεφαλικά κύτταρα του Purkinje εκφράζουν ταυτόχρονα CGRP και υποδοχείς του, ωστόσο το CGRP εκφράζεται στο κυτταρόπλασμα και τα στοιχεία του υποδοχέα στην κυτταρική μεμβράνη των κυτταρικών σωμάτων, αξόνων και δενδριτών.



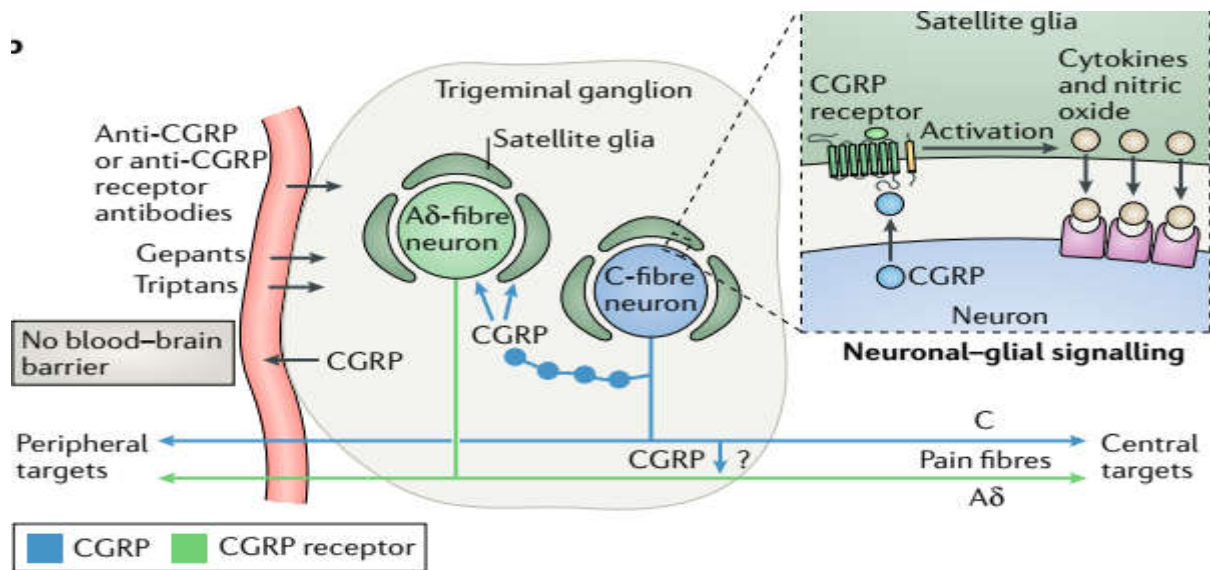
Εικόνα 8. Τρίδυμο γάγγλιο, σφηνουῦπερίο γάγγλιο, πυρήνας του προσωπικού νεύρου, μεγάλος πυρήνας της ραφής, ραχιαίος πυρήνας του τριδύμου, κύτταρα του Purkinje, περιδραγωγός φαιά ουσία.

Έκφραση στο τρίδυμο γάγγλιο

Στο τρίδυμο γάγγλιο, η παρουσία ενός σημαντικού πληθυσμού νευρώνων CGRP υποδειλώνει το σημαντικό του ρόλο στη διάδοση του πόνου στο τρίδυμο γάγγλιο. Ανοσοϊστοχημική χρώση με αντισώματα κατά του CGRP και υβριδισμός mRNA για τον εντοπισμό του CGRP, έχει δείξει ότι περίπου οι μισοί από τους νευρώνες στο γάγγλιο του τριδύμου εκφράζουν CGRP. Οι νευρώνες έχουν κυτταρικά σώματα με μικρή έως μεσαία διάμετρο, που δείχνει ότι είναι κύτταρα των C-ινών. Οι νευρώνες CGRP του τριδύμου είναι ετερογενείς. Ορισμένοι νευρώνες παράγουν νευροδιαβιβαστές όπως είναι το πεπτίδιο ενεργοποίησης υποφυσιακής αδενυλικής κυκλάσης (Pituitary Adenyl Cyclase-Activating Peptide, PACAP) και η ουσία P. Η πλειοψηφία των νευρώνων CGRP στο γάγγλιο του τριδύμου εκφράζουν 5-HT_{1D} (90% των νευρώνων CGRP) και 5-HT_{1B} (65%) υποδοχείς, υποδεικνύοντας ότι τα ίδια κύτταρα είναι στόχοι για την κατηγορία των τριπτανών. Η συνύπαρξη του CGRP με τον υποδοχέα CGRP είναι σπάνια και υποδεικνύει την έλλειψη αυτοϋποδοχέων σε νευρώνες CGRP. Η χαρακτηριστική διογκωμένη δομή των ινών υποδηλώνει ότι είναι τα σημεία απελευθέρωσης του CGRP από τους νευράξονες (εικόνα 4). Ο CGRP-υποδοχέας μπορεί να βρεθεί στο ένα τρίτο περίπου των νευρώνων του γαγγλίου και αυτά τα κύτταρα διαφέρουν από αυτά που περιέχουν CGRP [11].

Τα κύτταρα που εκφράζουν υποδοχείς έχουν ταυτοποιηθεί με τη χρήση ανοσοαντιδράσεων για τον εντοπισμό των CLR και RAMP1 και με αντισώματα κατά της περιοχής που δεσμεύει το πρόσδεμα, ανάμεσα από τις υπομονάδες CLR και RAMP1. Οι CGRP υποδοχείς βρίσκονται στους μεγαλύτερους νευρώνες που αποτελούνται από Αδ-ίνες. Αυτή η παρατήρηση επιβεβαιώθηκε από τα ευρήματα μιας μελέτης σε αρουραίους, η οποία έδειξε ότι το μονοκλωνικό αντίσωμα φρεμανεζουμάμπη αποκλείει τους Αδ-νευρώνες αλλά όχι τους νευρώνες των C-ινών [10]. Ορισμένα κύτταρα της γλοίας εντός του τρίδυμου γαγγλίου εκφράζουν CGRP-υποδοχείς. Τα δορυφορικά κύτταρα της γλοίας, που περιέχουν CGRP υποδοχείς περιβάλλουν τα νευρωνικά κυτταρικά σώματα που εκφράζουν CGRP υποδηλώνοντας την επικοινωνία μεταξύ νευρώνων και κυττάρων της γλοίας (εικόνα 9). Το CGRP ενεργοποιεί την απελευθέρωση φλεγμονωδών κυτοκινών και νιτρικού οξειδίου από τα κύτταρα της γλοίας ενισχύοντας την απελευθέρωση του CGRP.

Η σηματοδότηση CGRP στο τρίδυμο γάγγλιο ξεκινάει από τους αισθητικούς C-νευρώνες, οι οποίοι απελευθερώνουν CGRP το οποίο ενεργεί στους CGRP υποδοχείς των αισθητικών Αδ-νευρώνων και δορυφορικών κυττάρων της γλοίας διαμορφώνοντας τη διάδοση του πόνου μέσα στο γάγγλιο. Αυτές οι ενέργειες του CGRP εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της ημικρανίας και είναι οι στόχοι των θεραπειών που βασίζονται στην αναστολή του CGRP.



Εικόνα 9. Σηματοδότηση του CGRP στο τρίδυμο γάγγλιο.

Έκφραση στα νεύρα του τριδύμου

Οι αισθητικοί νευρώνες του τριδύμου απελευθερώνουν CGRP στις απολήξεις των περιφερικών και κεντρικών νεύρων. Το CGRP και ο υποδοχέας του εντοπίζονται σε ξεχωριστές ίνες, σύμφωνα με το μοτίβο έκφρασης του τριδύμου γαγγλίου. Το CGRP παρατηρείται σε μικρές, μη μυελινωμένες C-ίνες που μεταδίδουν αργά σήματα διάχυτου πόνου. Αντίθετα, οι CGRP υποδοχείς παρατηρούνται σε παχύτερες, μυελινωμένες Αδ-ίνες, που μεταδίδουν έντονο και οξύ πόνο. Η θέση των υποδοχέων σε αυτές τις ίνες βρίσκονται στους νευράξονες και σε κύτταρα του Schwann που περιβάλλουν τους άξονες.

Έκφραση σε κεντρικούς στόχους του τρίδυμου νεύρου

Το CGRP είναι άφθονο στις προσαγωγές απολήξεις του κεντρικού τρίδυμου νεύρου. Οι άξονες CGRP καταλήγουν στον νωτιαίο πυρήνα του τριδύμου (Spinal Trigeminal Nucleus, STN), στο εγκεφαλικό στέλεχος και στα άνω κρανιακά νεύρα C1 και C2 του νωτιαίου μυελού, ιδίως στα ελάσματα I και II του ραχιαίου κέρατος. Από αυτές τις κεντρικές περιοχές, το τρίδυμο νεύρο μεταδίδει με νευρώνες δεύτερης τάξης την αίσθηση του πόνου, μέσω του εγκεφαλικού στελέχους και του μεσεγκέφαλου στις ανώτερες περιοχές του φλοιού [11]. Όπως και στα περιφερικά νεύρα, οι ίνες είναι λεπτές, και έχουν την ίδια χαρακτηριστική μορφή των διογκωμένων δομών που είναι οι περιοχές αποθήκευσης και έκλυσης του CGRP.

Στον νωτιαίο πυρήνα του τριδύμου το CGRP και οι υποδοχείς του εκφράζονται σε πολλές περιοχές που σχετίζονται με την διάδοση του πόνου και άλλες λειτουργίες που σχετίζονται με τα

συμπτώματα ημικρανίας, όπως ναυτία, φωτοφοβία και φωνοφοβία. Ωστόσο, ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός καθιστά αυτές τις θέσεις δυσπρόσιτες ως στόχους των αντισωμάτων κατά του CGRP. Λεπτομερείς μελέτες σχετικά με τη διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, έδειξαν ότι η διαπερατότητα ήταν >30 φορές στο τρίδυμο γάγγλιο από ότι στο ΚΝΣ και τον πυρήνα του τριδύμου.

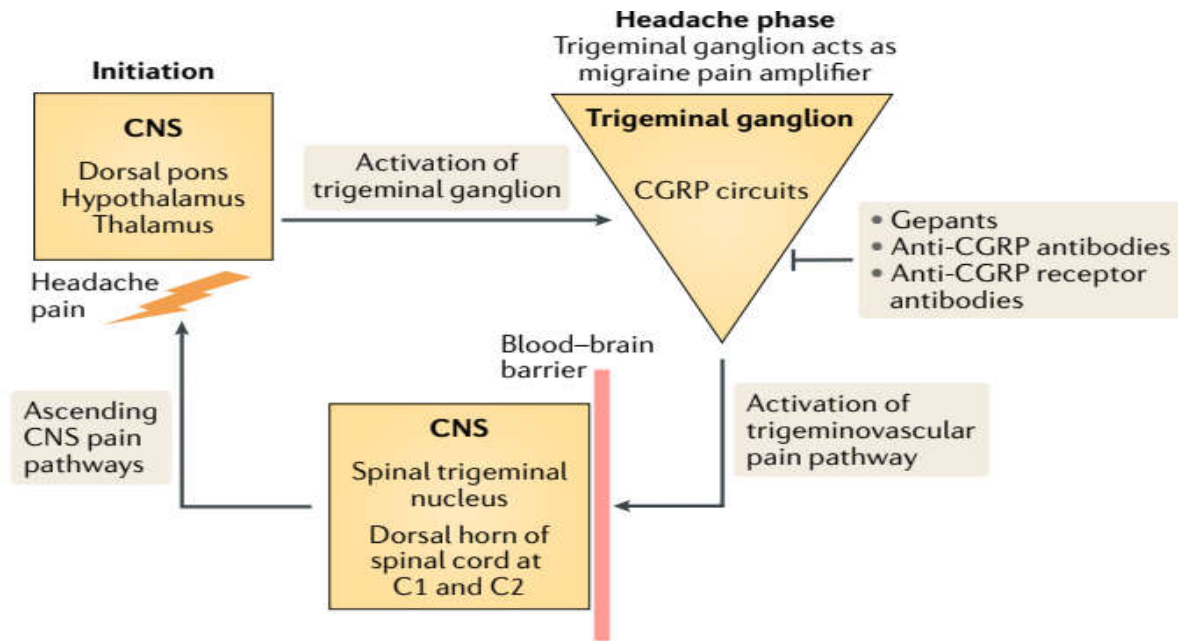
Η περιορισμένη διέλευση των αντισωμάτων (<0,01%) στον εγκέφαλο αποδεικνύει ότι αυτές οι θέσεις δεν αποτελούν θεραπευτικούς στόχους των μονοκλωνικών αντισωμάτων. Φαρμακολογικά, η ποσότητα του φαρμάκου που είναι απαραίτητη για να αναστείλει τη CGRP σηματοδότηση στο ΚΝΣ δεν είναι εφικτή. Συμπερασματικά, ο κύριος στόχος αυτών των θεραπειών είναι εκτός του αιματοεγκεφαλικού φραγμού.

1.2.3. Εμπλοκή του τρίδυμου γαγγλίου στην ημικρανία

και μηχανισμός δράσης των μονοκλωνικών αντισωμάτων

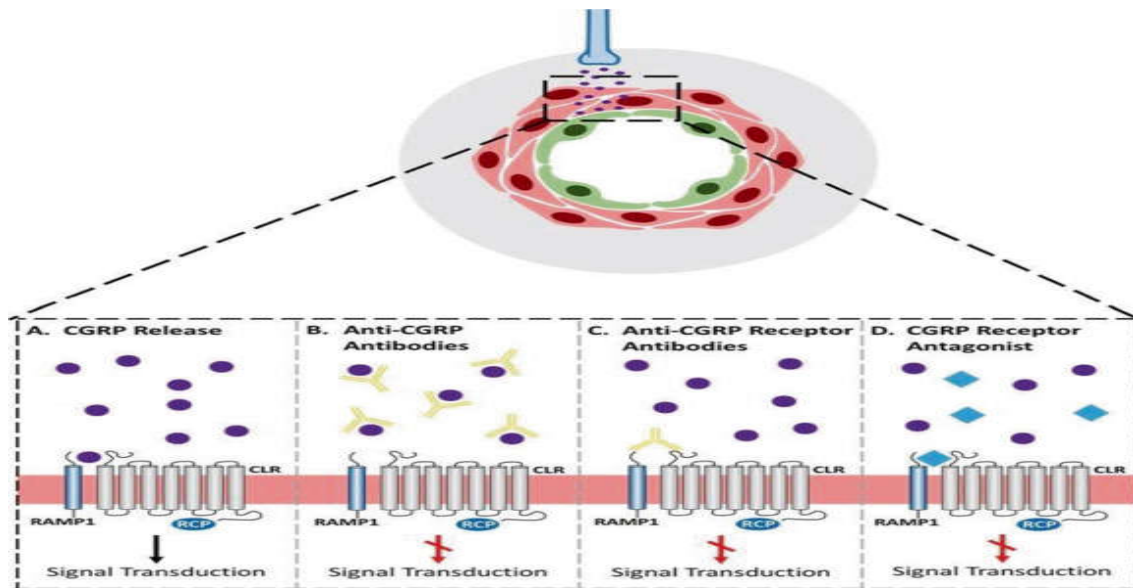
Η κρίση της ημικρανίας ξεκινά στο κεντρικό νευρικό σύστημα, που περιλαμβάνει περιοχές όπως τον υποθάλαμο και τον θάλαμο (εικόνα 10). Το τρίδυμο γάγγλιο ενεργοποιείται με ταυτόχρονη απελευθέρωση CGRP, προκαλώντας διέγερση μέσω της τριδυμοαγγειακής οδού που προβάλλει στον νωτιαίο μυελό και μεταφέρει την αίσθηση του πόνου στο ΚΝΣ, ξεκινώντας τη φάση του πονοκεφάλου. Αυτοί οι προσαγωγείς νευρώνες προβάλλουν στον νωτιαίο πυρήνα του τριδύμου και στο ραχιαίο κέρατο. Στη συνέχεια, οι δεύτερης τάξης νευρώνες προβάλλουν το σήμα του πόνου μέσω ανερχόμενων οδών πόνου σε θαλαμικές και φλοιώδεις περιοχές διαμορφώνοντας την αντίληψη του πόνου.

Αυτά τα σήματα μπορούν να κατευθύνονται και προς τις δύο κατευθύνσεις, δημιουργώντας ένα "κύκλωμα" στο οποίο το τρίδυμο γάγγλιο δρα ως ενισχυτής του πόνου της ημικρανίας, εξαιτίας της επίμονης και συνεχούς ενεργοποίησης του CGRP εντός του τρίδυμου γαγγλίου, μέσω διασταύρωσης των αισθητήριων Αδ και C-νευρώνων και των δορυφορικών κυττάρων της γλοίας.



Εικόνα 10. Σχηματική απεικόνιση των δομών που συμμετέχουν στην ενεργοποίηση και τη διατήρηση του μηχανισμού της ημικρανίας.

Ο αποκλεισμός της σηματοδότησης του CGRP εντός του τρίδυμου γαγγλίου, θα μπορούσε να σταματήσει τον πονοκέφαλο της ημικρανίας και να αποτρέψει την εμφάνισή του. Νέες θεραπείες που στοχεύουν τη σηματοδότηση του CGRP, όπως αντισώματα κατά του CGRP ή αντισώματα κατά του CGRP-υποδοχέα, μπορούν να έχουν πρόσβαση στο τρίδυμο γάγγλιο για να ασκήσουν αυτήν τη δράση [11].

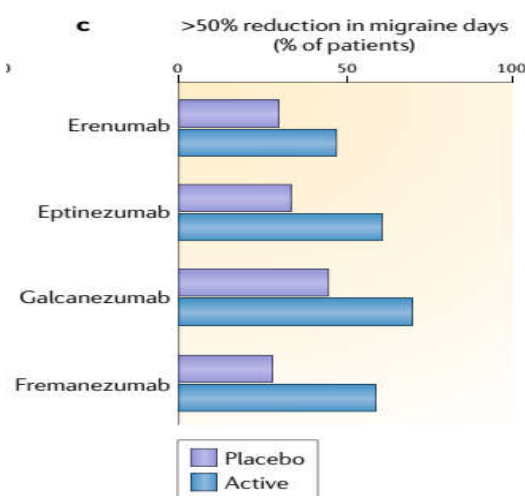


Εικόνα 11. Σχηματική απεικόνιση της δράσης του πεπτιδίου που σχετίζεται με το γονίδιο καλσιτονίνης (CGRP) απουσία και παρουσία των αντι-CGRP mAbs. (A) Σε κανονικές συνθήκες το CGRP δεσμεύει τον υποδοχέα του ξεκινώντας τη σηματοδότηση. (B) Όταν το CGRP δεσμεύεται με ένα μονοκλωνικό αντίσωμα αναστέλλεται η σηματοδότηση (άλλα πεπτίδια μπορούν να δεσμεύσουν τον κύριο υποδοχέα CGRP). (C) Ο CGRP-υποδοχέας αποκλείεται από ένα μονοκλωνικό αντίσωμα, εμποδίζεται από οποιαδήποτε αλληλεπίδραση υποδοχέα. Το CGRP μπορεί εναλλακτικά να δεσμεύσει άλλους υποδοχείς για τους οποίους εμφανίζει συγγένεια.

2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

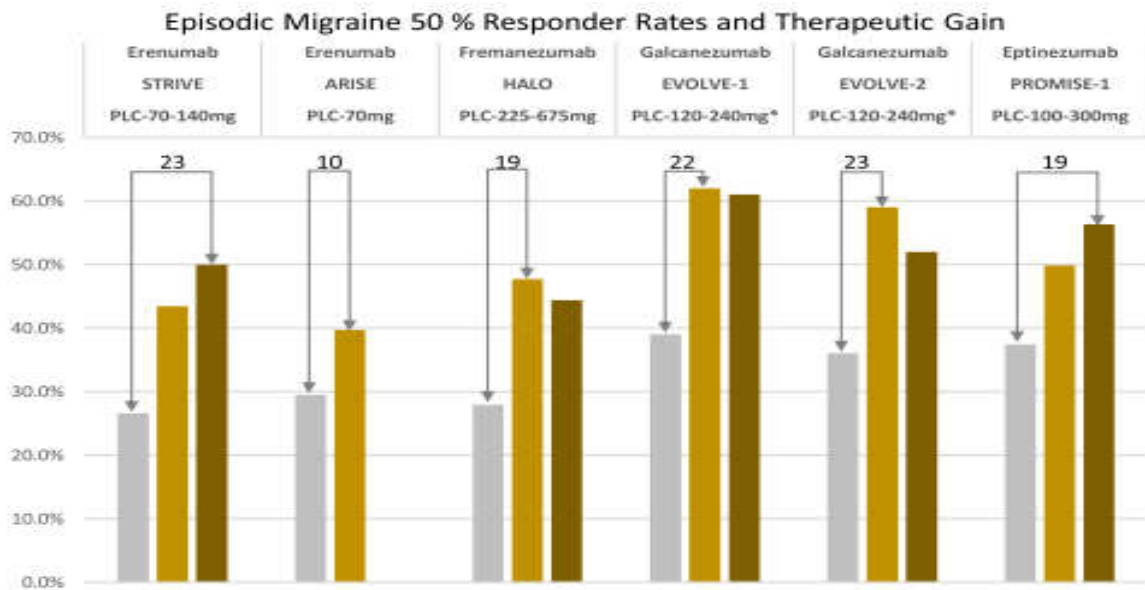
2.1. ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑΣ

2.1.1. Γενικά στοιχεία

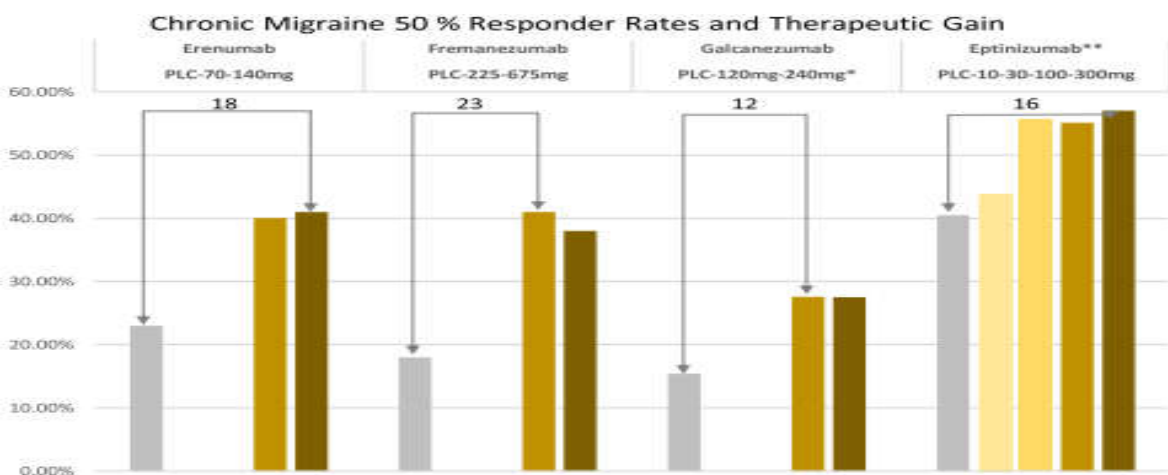


Μια εναλλακτική λύση στους ανταγωνιστές του CGRP-υποδοχέα (γεπάντες) για τον αποκλεισμό του CGRP σε ασθενείς με ημικρανία, είναι η χρήση των μονοκλωνικών αντισωμάτων (mAbs) κατά του υποδοχέα του πεπτιδίου που σχετίζεται με το γονίδιο καλσιτονίνης (CGRP), όπως η ερενουμάμπη ή κατά του προσδέματος CGRP, όπως η επτινεζουμάμπη, η φρεμανεζουμάμπη και η γκαλκανεζουμάμπη. Είναι μια νέα θεραπεία κατά της ημικρανίας, η οποία αποτελεί μια επέκταση των θεραπειών που υπάρχουν.

Εικόνα 12. Θεραπευτικός στόχος της θεραπείας [11].



Εικόνα 13. Μείωση $\geq 50\%$ του αριθμού των ημερών ημικρανίας ανά μήνα (MMD) & θεραπευτικό όφελος στους ασθενείς με επεισοδιακή ημικρανία.



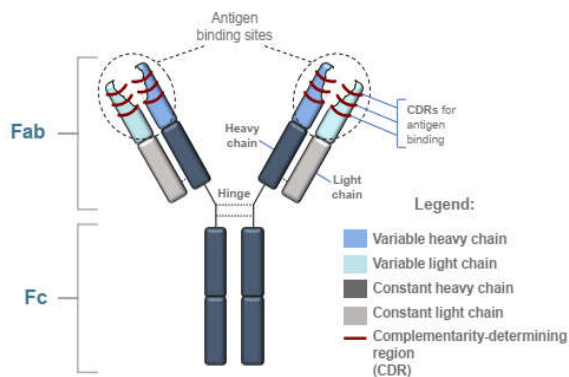
Εικόνα 14. Μείωση $\geq 50\%$ του αριθμού των ημερών ημικρανίας ανά μήνα (MMD) & θεραπευτικό όφελος στους ασθενείς με χρόνια ημικρανία.

Η αποτελεσματικότητα των μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι του εικονικού φαρμάκου φαίνονται στην εικόνα 12. Ο θεραπευτικός στόχος αυτών των φαρμάκων είναι η πρόληψη των κρίσεων της ημικρανίας, που σημαίνει μείωση $\geq 50\%$ των ημερών ημικρανίας ανά μήνα (MMD migraine days per month) για τρεις μήνες [14].

Ο θεραπευτικός στόχος και το θεραπευτικό όφελος (ποσοστό απόκρισης 50% μείον το ποσοστό απόκρισης στο εικονικό φάρμακο) στις μελέτες για την πρόληψη της επεισοδιακής και χρόνιας ημικρανίας παρουσιάζονται στις εικόνες 13 και 14. Έχει ελεγχθεί η αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια και η ανοχή αυτών των ουσιών, σε ασθενείς με επεισοδιακή και χρόνια ημικρανία.

Σημαντικό πλεονέκτημα αυτής της θεραπείας είναι η χαμηλή συχνότητα χορήγησης, εξαιτίας του μεγάλου χρόνου ημίσειας ζωής των αντισωμάτων στον ορό (20-50 ημέρες). Επιπλέον, η υψηλή συγγένεια και εκλεκτικότητα για τον στόχο της θεραπείας, μειώνει τις πιθανότητες εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών [14].

Τα IgG αντισώματα έχουν υψηλή συγγένεια για το αντιγόνο-στόχο και μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής από τους άλλους ισότυπους αντισωμάτων. Τα αντισώματα αποτελούνται από δύο βαριές και δύο ελαφριές αλυσίδες, που συνδέονται μεταξύ τους με δισουλφιδικούς δεσμούς. Το σταθερό τμήμα (Fc, fragment crystallizable), το οποίο δε συνδέεται με το αντιγόνο, καθορίζει τον ισότυπο του αντισώματος, την ενεργοποίηση του συμπληρώματος ή αν το αντίσωμα προσδεθεί σε κάποιον



υποδοχέα κυττάρου. Το τμήμα Fab (fragment antigen binding), το οποίο αποτελεί την ειδική περιοχή σύνδεσης με το αντιγόνο και καθορίζει το βαθμό συγγένειας με αυτό. Αποτελείται από τις περιοχές καθορισμού της συμπληρωματικότητας (Complementarity Determining Regions, CDRs), οι οποίες καθορίζουν τη σύνδεση αντισώματος-αντιγόνου (εικόνα 15).

Εικόνα 15. Δομή αντισώματος

Τα φυσιολογικά αντισώματα που παράγει ο ανθρώπινος οργανισμός έχουν ετερογένεια μεταξύ τους, αφού παράγονται από διαφορετικούς κλώνους πλασματοκυττάρων. Αντίθετα, τα "μονοκλωνικά αντισώματα" παράγονται από τον ίδιο κλώνο πλασματοκυττάρων.

Ανάλογα με τη διαδικασία παραγωγής τους τα πλήρως ανθρώπινα, ανασυνδυασμένα αντισώματα, με κατάληξη "umab" (u: human, mab: monoclonal antibodies), διακρίνονται από τα ανθρωποποιημένα αντισώματα τα οποία περιέχουν >90% ανθρώπινες αλληλουχίες και φέρουν την κατάληξη "zumab" (zu: humanized, mab: monoclonal antibodies). Τα πλήρως ανθρώπινα και τα ανθρωποποιημένα μονοκλωνικά αντισώματα δεν οδηγούν στο σχηματισμό αυτοαντισωμάτων σε μεγάλο βαθμό.

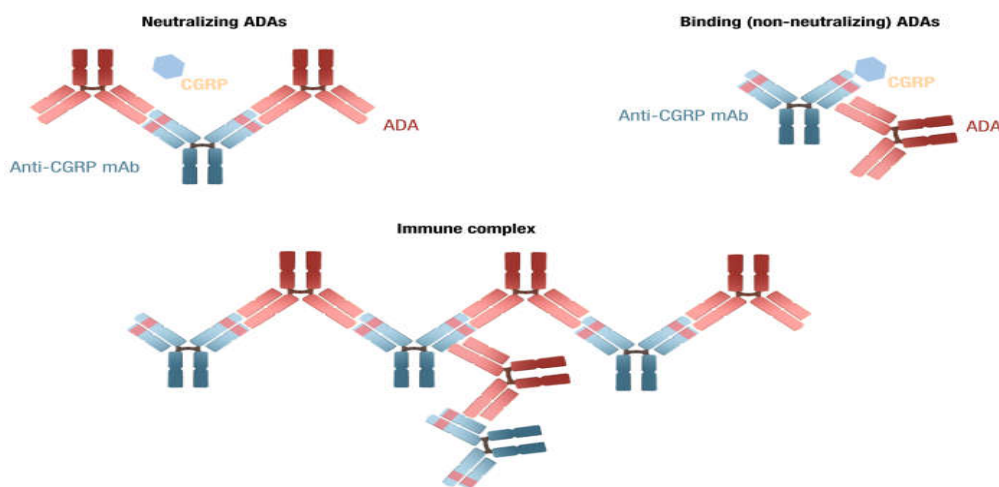
Εξαιτίας των βιολογικών τους ιδιοτήτων, τα αντισώματα κατά του προσδέτη CGRP και του υποδοχέα του, έχουν ένα ευνοϊκό προφίλ παρενεργειών. Λόγω της πρωτεϊνικής τους σύνθεσης χορηγούνται παρεντερικά. Καθώς δεν διασχίζουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό δεν έχουν παρενέργειες του κεντρικού νευρικού συστήματος. Λόγω της πρωτεολυτικής τους αποδόμησης σε

αμινοξέα, δεν αλληλεπιδρούν με φάρμακα παρακάμπτοντας τα βήματα της ηπατικής και νεφρικής απομάκρυνσης.

Τα κύρια μειονεκτήματα της θεραπείας είναι ότι δεν μπορεί να επιτευχθεί η από του στόματος χορήγηση και οι αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης [14]. Ωστόσο, όσον αφορά τον τρόπο χορήγησής, η θεραπεία με τα μονοκλωνικά αντισώματα είναι πιο εύκολα διαχειρίσιμη από την βοτουλινική τοξίνη A, αφού οι ασθενείς μπορούν να τα χρησιμοποιήσουν μόνοι τους στο σπίτι τους, σε αντίθεση με την βοτουλινική τοξίνη A, η οποία χρησιμοποιείται στη θεραπεία της χρόνιας ημικρανίας και απαιτεί εξειδικευμένο ιατρικό προσωπικό για την εφαρμογής της.

Μειονέκτημα της θεραπείας με τα μονοκλωνικά αντισώματα αποτελεί η ανοσοαπόκριση που μπορεί να προκαλέσουν στους ασθενείς μειώνοντας έτσι τη δραστηριότητά τους [15].

Η ανοσοαπόκριση μπορεί να οδηγήσει στο σχηματισμό αντισωμάτων κατά του φαρμάκου (ADAs) τα οποία μπορεί να είναι εξουδετερωτικά (NAb) ή μη εξουδετερωτικά. Τα ADAs που αλληλεπιδρούν με ένα ή περισσότερα ADA μπορεί να σχηματίσουν μεγάλες δομές γνωστές ως ανοσοσυμπλέγματα (εικόνα 16).



Εικόνα 16. Τύποι ανοσοαπόκρισης των μονοκλωνικών αντισωμάτων.

Τα εξουδετερωτικά αντισώματα (NAb) αλληλεπιδρούν άμεσα με φαρμακολογικά ενεργές περιοχές ενός mAb, αποτρέποντας τη δέσμευση του mAb στο στόχο του, μειώνοντας έτσι την αποτελεσματικότητά του. Τα μη εξουδετερωτικά αντισώματα δεν επηρεάζουν άμεσα τη φαρμακολογική δραστηριότητα, ωστόσο και τα μη NAb μπορούν να επηρεάσουν τη συστηματική έκθεση του mAb. Για παράδειγμα, οι αλληλεπιδράσεις ADA/mAb που αυξάνουν την κάθαρση και μειώνουν τον χρόνο ημίσειας ζωής μπορεί να μειώσουν τον χρόνο έκθεσης στη θεραπεία. Αντίθετα, οι αλληλεπιδράσεις μη εξουδετερωτικών αντισωμάτων/mAb μπορεί να μειώσουν την κάθαρση,

αυξάνοντας τον χρόνο έκθεσης στη θεραπεία. Η επίδραση των ADA στην αποτελεσματικότητα των θεραπευτικών mAbs εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως η διάρκεια της ανοσοαπόκρισης, ο τίτλος των ADA, η συγγένεια για το mAb και η τάση για σχηματισμό ανοσοσυμπλέγματος. Παράγοντες που σχετίζονται με τη θεραπεία όπως η δόση, η οδός χορήγησης, η δομή και η σταθερότητα της πρωτεΐνης και παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή, όπως η γενετική προδιάθεση, η ηλικία, η κατάσταση της ασθένειας, η ταυτόχρονη χρήση φαρμάκων και οι συννοσηρότητες, μπορεί να επηρεάσουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Σε περιπτώσεις χαμηλού τίτλου και με μικρή συγγένεια για το στόχο, τα ανοσοσυμπλέγματα που μπορεί να σχηματιστούν είναι μικρού μεγέθους και μπορεί να μην επηρεάσουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του mAb. Αντίθετα, σε περιπτώσεις σχηματισμού υψηλών τίτλων ADA και με μεγάλη συγγένεια για το στόχο, μπορεί να σχηματιστούν μεγάλα πρωτεϊνικά συσσωματώματα ADA, με σημαντικές επιπτώσεις στη συστηματική έκθεση και τη φαρμακολογική δραστηριότητα. Αυτοί οι μηχανισμοί μπορεί να προκαλέσουν μείωση της αποτελεσματικότητας, μεταβαλλόμενη φαρμακοκινητική και αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας εκδηλώνονται με σοβαρά συμπτώματα, ανάλογα με τους μηχανισμούς ανοσοαπόκρισης (τύποι I–IV) και μπορεί να εμφανιστούν ανά πάσα στιγμή από την έναρξη, μέχρι αρκετούς μήνες μετά το τέλος της θεραπείας [15].

ΕΠΕΙΣΟΔΙΑΚΗ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑ

Τα μονοκλωνικά αντισώματα κατά του CGRP επτινεζουμάμπη, φρεμανεζουμάμπη και γκαλκανεζουμάμπη, ή κατά του CGRP-υποδοχέα ερενουμάμπη, είναι πιο αποτελεσματικά από τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο στην προληπτική θεραπεία της επεισοδιακής ημικρανίας. Η μείωση των ημερών της ημικρανίας ανά μήνα στην επεισοδιακή ημικρανία κυμαίνεται μεταξύ 2,9-4,7 ημέρες. Το ποσοστό απόκρισης 50% μετά από 3 μήνες θεραπείας κυμαίνεται μεταξύ 30% και 62%. Το ποσοστό απόκρισης 50% για το εικονικό φάρμακο κυμαίνεται μεταξύ 17% και 38%. Η αποτελεσματικότητα μπορεί να αξιολογηθεί εντός 4-8 εβδομάδων. Άμεση σύγκριση των μονοκλωνικών αντισωμάτων μεταξύ τους δεν έχει πραγματοποιηθεί.

ΧΡΟΝΙΑ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑ

Τα μονοκλωνικά αντισώματα κατά του CGRP-υποδοχέα ερενουμάμπη, ή κατά του προσδέτη CGRP επτινεζουμάμπη, φρεμανεζουμάμπη και γκαλκανεζουμάμπη, είναι πιο αποτελεσματικά από τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο στην πρόληψη της χρόνιας ημικρανίας. Η μείωση των ημερών της ημικρανίας ανά μήνα στη χρόνια ημικρανία κυμαίνεται μεταξύ 4,3-6,6 ημέρες. Το ποσοστό απόκρισης 50% μετά από 3 μήνες θεραπείας κυμαίνεται μεταξύ 27% και 57%. Το ποσοστό απόκρισης 50% για το εικονικό φάρμακο είναι μεταξύ 15% και 40%. Έχει επίσης αποδειχθεί η

αποτελεσματικότητα της θεραπείας σε ασθενείς με χρόνια ημικρανία και υπερβολική χρήση φαρμάκων. Άμεση σύγκριση των μονοκλωνικών αντισωμάτων μεταξύ τους δεν πραγματοποιήθηκε.

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Το βασικό κριτήριο αξιολόγησης της θεραπείας είναι η μείωση των ημερών ημικρανίας ανά μήνα (monthly migraine days, MMD) σε ποσοστό $\geq 50\%$ για τρεις μήνες θεραπείας. Κατά τη διάρκεια των μελετών αξιολογήθηκαν και αλλά κύρια και δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ανάλογα με τη θεραπεία.

Εναλλακτικά αποδεκτά κλινικά κριτήρια που αξιολογούν τη θεραπεία, είναι τα αποτελέσματα ειδικών μετρήσεων της ημικρανίας που σχετίζονται με τον ασθενή, όπως είναι η *Βαθμολογία Αξιολόγησης Αναπηρίας λόγω Ημικρανίας (MIDAS, Migraine Disability Assessment Score)* και η βαθμολογία *Δοκιμασίας Αντίκτυπου της Κεφαλαλγίας (HIT-6, Headache Impact Test-6)*.

Η κλίμακα για τη βαθμολογία MIDAS είναι 0-100, στην οποία η αύξηση υποδεικνύει μεγαλύτερο βαθμό αναπηρίας. Βελτίωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας, θεωρείται μια μείωση τουλάχιστον 30% της βαθμολογίας, για όσους έχουν αρχικές τιμές άνω των 20.

Η βαθμολογία HIT-6 αξιολογεί την αρνητική επίδραση της κεφαλαλγίας στην κοινωνικότητα, τη λειτουργικότητα, τη ζωτικότητα, τη γνωστική λειτουργία και την ψυχολογική κατάσταση του ασθενούς. Η βαθμολογία HIT-6 μετρά επίσης τη σοβαρότητα του πονοκεφάλου. Μια υψηλότερη βαθμολογία δείχνει μεγαλύτερο αντίκτυπο του πονοκεφάλου στην καθημερινή ζωή του ασθενούς. Βελτίωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας θεωρείται μια μείωση τουλάχιστον 5 βαθμών στην βαθμολογία HIT-6 [14].

ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Παρά τις τρέχουσες μελέτες και τις πολλές αναλύσεις που δείχνουν ότι η θεραπεία με τα μονοκλωνικά αντισώματα (mAbs) κατά του προσδέτη CGRP και του υποδοχέα του είναι καλά ανεκτή βραχυπρόθεσμα, έχουν διατυπωθεί ανησυχίες σχετικά με την μακροπρόθεσμη ασφάλεια αυτών των θεραπειών. Αυτές οι ανησυχίες βασίζονται στο γεγονός ότι η κατανομή και οι δράσεις του CGRP είναι ευρείες στον ανθρώπινο οργανισμό και επιπλέον ότι δεν έχουν εξακριβωθεί με πλήρη βεβαιότητα όλες οι δράσεις του CGRP στον οργανισμό, παρά τη σημαντική έρευνα.

Majima et al, παρατήρησαν πολλές πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες με τη μακροχρόνια αναστολή του CGRP και του CGRP-υποδοχέα [16]. Οι κυριότερες ανησυχίες σχετίζονται με την αναστολή του CGRP και τα αποτελέσματά της στα αγγεία. Σε in vitro μελέτες το CGRP έχει εμφανίσει

λεμφοαγγειογενετικές ιδιότητες λόγω της δράσης του στα μακροφάγα και την επακόλουθη έκκριση του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF). Μελέτες έχουν δείξει μειωμένη επούλωση πληγών και ανάπτυξη λεμφοοιδήματος, όταν απομονώθηκε το γονίδιο CGRP. Έχει επίσης προταθεί, ότι τα μονοκλωνικά αντισώματα CGRP θα μπορούσαν να επηρεάσουν την επούλωση μετά από ισχαιμικούς τραυματισμούς.

Επιπλέον, το CGRP είναι ένα ισχυρό αγγειοδιασταλτικό έναντι της αγγειοσυστολής και της αγγειακής αντίστασης στον οργανισμό. Το τριδυμοαγγειακό αντανακλαστικό μέσω της έκλυσης CGRP έχει προστατευτική δράση σε επιβλαβή ερεθίσματα αντισταθμίζοντας την αγγειοσυστολή των αγγείων. Η αναστολή του CGRP ως αγγειοδιασταλτικό θα μπορούσε να προκαλέσει προβλέψιμες παρενέργειες. Σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε, τρεις ασθενείς που έλαβαν μονοκλωνικά αντισώματα κατά του CGRP ανέφεραν παροξύνσεις ή έναρξη του συνδρόμου Raynaud. Οι ασθενείς με ημικρανίες διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης του συνδρόμου Raynaud σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό.

2.1.2. Ενδείξεις της Θεραπείας

Sacco et al., με βάση τις μελέτες ανέπτυξαν συγκεκριμένες οδηγίες σχετικά με τη χρήση των mAbs αντι-CGRP επτινεζουμάμπη, ερενουμάμπη, γαλκανεζουμάμπη και φρεναμεζουμάμπη στην πρόληψη της ημικρανίας, σύμφωνα με το σύστημα αξιολόγησης GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation system, Σύστημα Βαθμολόγησης των Συστάσεων, Αξιολόγησης, Ανάπτυξης και Εκτίμησης) [17].

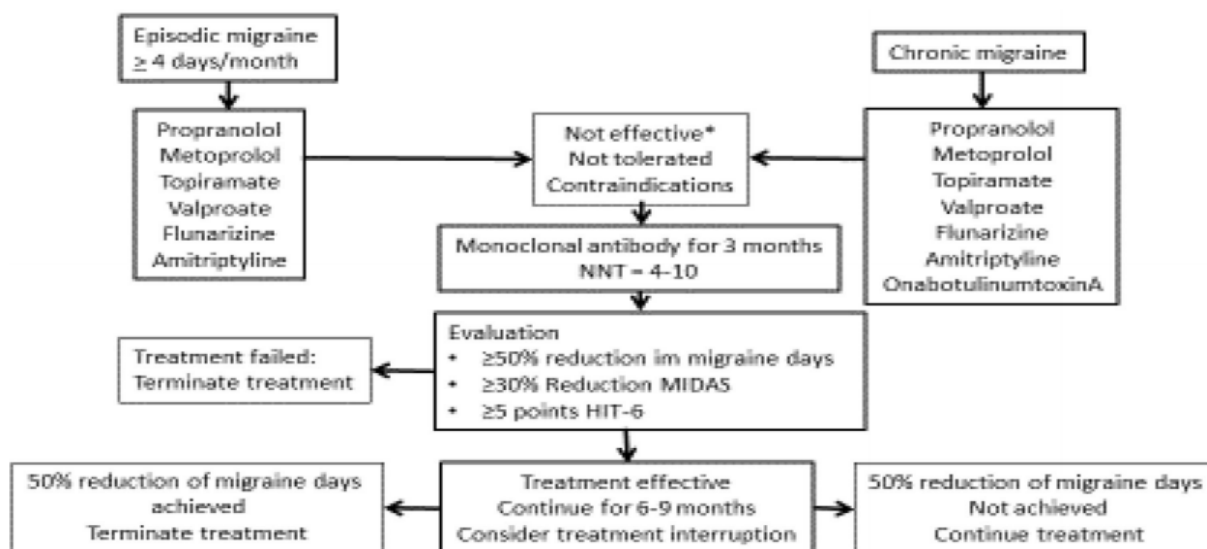
Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ομοσπονδίας Κεφαλαλγίας και της Ελληνικής Εταιρείας Κεφαλαλγίας τα μονοκλωνικά αντισώματα CGRP συνιστώνται σε ασθενείς με επεισοδιακή και χρόνια ημικρανία, που απέτυχαν λόγω αναποτελεσματικότητας σε δύο ή περισσότερες προληπτικές θεραπείες ή σε αυτούς που δεν μπορούν να χρησιμοποιήσουν τα τυπικά φάρμακα για την ημικρανία λόγω παρενεργειών, αντενδείξεων ή μειωμένης πειθαρχίας στη λήψη τους.

Στους ασθενείς με επεισοδιακή ημικρανία υψηλής συχνότητας (≥ 8 ημερών ανά μήνα), συνιστάται η διακοπή κάθε άλλης προληπτικής θεραπείας για την ημικρανία πριν την έναρξη της θεραπείας με τα μονοκλωνικά αντισώματα CGRP.

Στους ασθενείς με χρόνια ημικρανία (≥ 15 ημερών ανά μήνα), που κάνουν χρήση ενός τυπικού προληπτικού φαρμάκου για την ημικρανία, συνιστάται πρώτα η προσθήκη του μονοκλωνικού

αντισώματος κατά του CGRP και στη συνέχεια η διακοπή του προληπτικού φαρμάκου ώστε να αποφευχθεί η ανάκαμψη των πονοκεφάλων.

Για τους ασθενείς με χρόνια ημικρανία, που βρίσκονται ήδη σε θεραπεία με βοτουλινική τοξίνη Α με μη βέλτιστη απόκριση, συνιστάται η διακοπή του φαρμάκου πριν από την έναρξη της θεραπείας με τα μονοκλωνικά αντισώματα κατά του CGRP καθώς δεν υπάρχουν ενδείξεις της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του συνδυασμού αυτών των φαρμάκων. Στους ασθενείς που βρίσκονται ήδη σε θεραπεία με τα μονοκλωνικά αντισώματα με μερική όμως αποτελεσματικότητα, συνιστάται η προσθήκη προληπτικής αγωγής εκτός από έγχυση βοτουλινικής τοξίνης Α.



Εικόνα 17. Αλγόριθμος της προληπτικής θεραπείας της ημικρανίας.

Στην εικόνα 17 απεικονίζεται σχηματικά ο αλγόριθμος της προληπτικής θεραπείας της ημικρανίας. Σύμφωνα με τις οδηγίες της Γερμανικής Εταιρίας Νευρολογίας, τα μονοκλωνικά αντισώματα έχουν εγκριθεί για τη θεραπεία της ημικρανίας σε ασθενείς με τουλάχιστον 4 ημέρες ημικρανίας το μήνα.

Σε ασθενείς με επεισοδιακή ημικρανία χορηγούνται τα μονοκλωνικά αντισώματα εάν τουλάχιστον 5 φάρμακα από τις 4 διαθέσιμες εγκεκριμένες φαρμακολογικές ομάδες όπως οι β-αναστολείς, η φλουναριζίνη, η τοπιραμάτη, το βαλπροϊκό νάτριο ή η αμιτριπτυλίνη δεν είναι αποτελεσματικές, δεν είναι ανεκτές ή εάν υπάρχουν αντενδείξεις στη χρήση τους. Για τους ασθενείς με χρόνια ημικρανία, ισχύει το ίδιο και επιπλέον ότι οι ασθενείς δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία με βοτουλινική τοξίνη Α.

2.1.3. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι κλινικές δοκιμές για τη θεραπεία με τα μονοκλωνικά αντισώματα κατά του CGRP και του CGRP-υποδοχέα ανέφεραν ιδιαίτερα περιορισμένο αριθμό παρενεργειών, λαμβάνοντας υπόψη την αφθονία του CGRP στον ανθρώπινο οργανισμό. Όπως προαναφέρθηκε οι CGRP-υποδοχείς βρίσκονται στις περιαγγειακές απολήξεις των νευρώνων του τρίδυμου νεύρου και στον νωτιαίο μυελό, στον γαστρεντερικό σωλήνα, το μυοσκελετικό σύστημα και την καρδιά.

Το CGRP παίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της ακεραιότητας του βλεννογόνου και την συσταλτικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα, ο οποίος νευρώνεται σε μεγάλο βαθμό από ίνες CGRP από το εντερικό νευρικό σύστημα. Η αναστολή της απελευθέρωσης του CGRP στο γαστρεντερικό σύστημα, μπορεί να συμβάλλει σε φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Σύμφωνα με το σύστημα αναφοράς συμβάντων του Οργανισμού Φαρμάκων και Τροφίμων (FDA) από το σύνολο των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν, το 17% σχετίζεται με γαστρεντερικές διαταραχές. Γενικά, η δυσκοιλιότητα είναι μια σημαντική παρενέργεια που αναφέρθηκε στο 3-4% των ασθενών. Από τις πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν στις κλινικές μελέτες ήταν οι αντιδράσεις ευαισθησίας και ο πόνος στο σημείο της ένεσης.

Δεδομένου ότι το CGRP προκαλεί αγγειοδιαστολή, η αναστολή της δράσης του CGRP θα μπορούσε να μετριάσει την αντισταθμιστική αγγειοδιαστολή κατά τις ισχαιμικές καταστάσεις. Επιπλέον, οι ασθενείς με ημικρανία έχουν αυξημένο κίνδυνο αγγειακών επεισοδίων, όπως εγκεφαλικό επεισόδιο και ισχαιμία του μυοκαρδίου και τα ειδικά φάρμακα για την οξεία ημικρανία, όπως οι τριπτάνες και η εργοταμίνη έχουν γνωστά αγγειοσυσταλτικά αποτελέσματα. Επομένως, πρέπει να μελετάται η αγγειακή ασφάλεια στους ασθενείς που χρησιμοποιούν αντι-CGRP θεραπείες.

2.1.4. Αντενδείξεις της θεραπείας

Τα μονοκλωνικά αντισώματα κατά του CGRP ή του υποδοχέα του, δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε έγκυες γυναίκες και κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, καθώς και σε γυναίκες με ανεπαρκή αντισύλληψη. Δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο [14].

Το CGRP είναι ένα αγγειοδιασταλτικό και εμπλέκεται στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης. Οι ασθενείς με σοβαρή καρδιαγγειακή και εγκεφαλοαγγειακή νόσο αποκλείστηκαν από τις δοκιμές. Επομένως, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την ασφάλεια τους σε ασθενείς με αγγειακή νόσο. Ωστόσο, στις μελέτες δεν σημειώθηκε σημαντική αύξηση των καρδιαγγειακών συμβάντων σε ασθενείς που έλαβαν μονοκλωνικά αντισώματα κατά του CGRP [14].

Δεν πρέπει να χορηγούνται σε άτομα που κάνουν χρήση ναρκωτικών ή αλκοόλ ή πάσχουν από σοβαρές ψυχικές διαταραχές. Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την ανεκτικότητα και την ασφάλεια των μονοκλωνικών αντισωμάτων σε παιδιά και εφήβους. Τα μονοκλωνικά αντισώματα κατά του CGRP δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, πνευμονική υπέρταση και σύνδρομο Raynaud. Δεδομένου ότι στις μελέτες που έγιναν δεν συμμετείχαν ασθενείς με χρόνιες ασθένειες, αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται στη θεραπεία με προσοχή [14].

Πολλές κλινικές δοκιμές έχουν αξιολογήσει την ανάπτυξη αντισωμάτων δέσμησης ή εξουδετέρωσης κατά των μονοκλωνικών αντισωμάτων αντι-CGRP, ωστόσο δεν επηρέασαν τη θεραπεία και δεν καταγράφηκαν αποτελέσματα κλινικής σημασίας. Επομένως, δεν απαιτείται ο έλεγχος ανάπτυξης αντισωμάτων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τα μονοκλωνικά αντισώματα. Ωστόσο, μελέτες μεγαλύτερης διάρκειας θα επιβεβαιώσουν ότι η ανάπτυξη αυτών των αντισωμάτων δεν έχει κλινικές επιπτώσεις.

ΤΑ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑΣ

Πίνακας 3. EM: επεισοδιακή ημικρανία, CM: χρόνια ημικρανία, eCH: επεισοδιακή αθροιστική κεφαλαλγία.

ANTI-CGRP mAb	ΣΤΟΧΟΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	ΕΝΔΕΙΞΗ	ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ	ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ	ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ
ερενουμάμπη (ereunumab)	CGRP-υποδοχέας	EM, CM	s.c	70 ή 140mg μία φορά το μήνα	αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, δυσκοιλιότητα
γκαλκανεζουμάμπη (galcanezumab)	CGRP	EM, CM, eCH	s.c	240mg δόση φόρτισης, 120mg μία φορά το μήνα	αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης
φρεμανεζουμάμπη (fremanezumab)	CGRP	EM, CM	s.c	225mg μία φορά το μήνα ή 675mg κάθε 3 μήνες	αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης
επτινεζουμάμπη (eptinezumab)	CGRP	EM, CM	i.v	100 ή 300mg κάθε 3 μήνες	ρινοφαρυγγίτιδα, αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Στον πίνακα 3 αναγράφονται κάποια από τα γενικά χαρακτηριστικά των μονοκλωνικών αντισωμάτων και στη συνέχεια περιγράφονται αναλυτικά οι κλινικές μελέτες, που έχουν πραγματοποιηθεί για να αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα, την ανεκτικότητα και την ασφάλεια αυτών των νέων θεραπειών.

2.2. ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΣ ΤΟΥ CGRP-ΥΠΟΔΟΧΕΑ

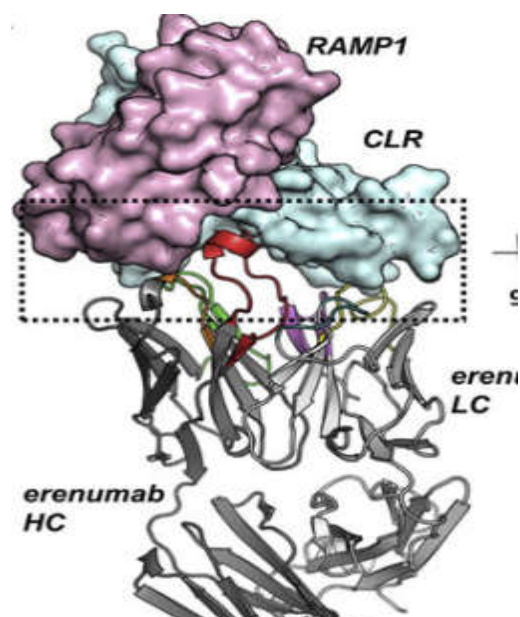
2.2.1. Ερενουμάμπη (Erenumab)

Η ερενουμάμπη είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντισώμα IgG₂, το οποίο παράγεται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε κύτταρα ωοθηκών κινέζικου χάμστερ. Αναπτύχθηκε ειδικά για την προληπτική θεραπεία της ημικρανίας. Συνδέεται ειδικά με τον υποδοχέα του πεπτιδίου που σχετίζεται με το γονίδιο καλσιτονίνης (CGRP), στη θέση δέσμευσης του συμπλόκου CLR και πρωτεΐνης τροποποίησης δραστηριότητας υποδοχέα (RAMP1) (εικόνα 18) [18].

Η ερενουμάμπη είναι 5000 φορές πιο εκλεκτική για τον CGRP-υποδοχέα, σε σχέση με τους άλλους υποδοχείς της ανθρώπινης καλσιτονίνης. Δεν εμφάνισε δράση αγωνιστή ή ανταγωνιστή για τους υποδοχείς καλσιτονίνης, αδρενομεδουλίνης και αμυλίνης ακόμη και στις υψηλότερες συγκεντρώσεις που δοκιμάστηκαν.

Αποτελεί ένα μεγαλομόριο με μοριακό βάρος ≈ 150 kDa. Μικρότερα μόρια, ανταγωνιστές του CGRP-υποδοχέα, διεισδύουν μόνο σε υψηλότερες από τις κλινικά χρησιμοποιούμενες δόσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα και μόνο σε χαμηλό βαθμό [19].

Λόγω του μεγάλου μοριακού βάρους και των δεδομένων από μελέτες με ανταγωνιστές του CGRP-υποδοχέα μικρού μοριακού βάρους, η ερενουμάμπη είναι απίθανο να διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Αυτό υποστηρίζεται περαιτέρω από την παρατήρηση, ότι η κατηγορία των αντισωμάτων-CGRP και η κατηγορία αντισωμάτων-CGRP-υποδοχέα, δεν επέφερε καμία ανεπιθύμητη ενέργεια σχετική με το ΚΝΣ στις κλινικές δοκιμές φάσης II και III. Δεδομένου ότι το CGRP εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό στον εγκέφαλο, θα ήταν πιθανό να παρατηρηθούν ανεπιθύμητες ενέργειες του ΚΝΣ, εάν συσσωρευόταν σε σημαντική συγκέντρωση, ένα από τα μονοκλωνικά αντισώματα στο ΚΝΣ. Σύμφωνα με τα παραπάνω και τον μηχανισμό δράσης, η ερενουμάμπη έχει δράση εκτός του αιματοεγκεφαλικού φραγμού [18].



Εικόνα 18. Δομή της ερενουμάμπης σε σύμπλοκο με τον υποδοχέα-CGRP.

Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η ερενουμάμπη μετά από υποδόρια χορήγηση 140mg μηνιαίως και 70mg μηνιαίως σε υγιείς εθελοντές οδήγησε σε C_{max} 15,8μg/ml και 6,1μg/ml αντίστοιχα. Ο φαινομενικός όγκος κατανομής μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια δόση 140mg εκτιμήθηκε περίπου 3,86l. Η βιοδιαθεσιμότητα της ερενουμάμπης είναι 74%. Η ερενουμάμπη εμφανίζει μη-γραμμική κινητική απομάκρυνσης στις δοσολογίες έως 70mg.

Σε θεραπευτικές δόσεις 70mg-210mg η φαρμακοκινητική της ερενουμάμπης, μετά από υποδόρια χορήγηση κάθε 4 εβδομάδες, είναι κυρίως γραμμική και μεταβολίζεται αργά στο ηπατικό δικτυοενδοθηλιακό σύστημα μέσω ενός μη-ειδικού πρωτεολυτικού μονοπατιού [20]. Τα αμινοξέα, είτε επαναχρησιμοποιούνται για τον σχηματισμό πεπτιδίων, είτε απομακρύνονται. Δεν εμφανίζει νεφρική απομάκρυνση και δεν σχηματίζονται ενεργοί μεταβολίτες. Ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι ≈28 ημέρες [19]. Τα μονοκλωνικά αντισώματα είναι πρωτεΐνες και χορηγούνται με ενέσιμο σκεύασμα, προκειμένου να αποφευχθεί η αποδόμησή τους από το γαστρικό οξύ.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ ΦΑΣΗΣ II

Πίνακας 4. Κλινικές δοκιμές φάσης II της ερενουμάμπης

ΜΕΛΕΤΗ	ΚΡΙΤΗΡΙΑ	ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ	ΣΗΜΕΙΟ ΕΛΕΓΧΟΥ	ΣΥΧΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ
Sun et al. [21]	επεισοδιακή ημικρανία	7, 21, 70 mg s.c μία φορά τον μήνα	μεταβολή των MMD για 8 ^η -12 ^η εβδομάδα	ρινοφαρυγγίτιδα, κόπωση, πονοκέφαλος
Tepper et al. [22]	χρόνια ημικρανία	70, 140 mg s.c μία φορά τον μήνα	μεταβολή των MMD για 8 ^η -12 ^η εβδομάδα	πόνος στο σημείο της ένεσης, λοιμώξεις αν. αναπνευστικού συστήματος, ναυτία

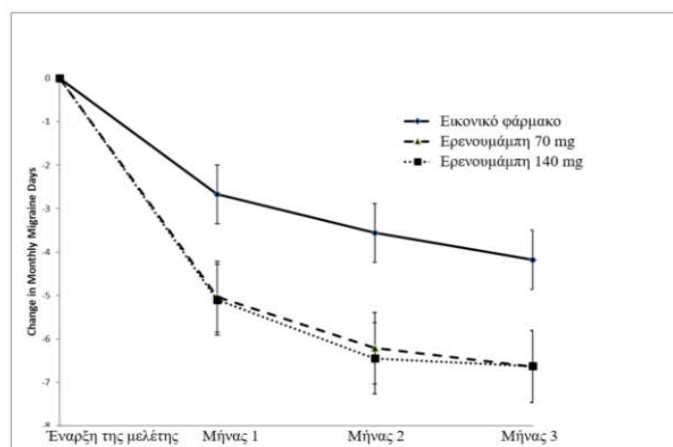
Η αρχική δόση της ερενουμάμπης για τις κλινικές δοκιμές της φάσης II (πίνακας 4) επιλέχθηκε με βάση το φαρμακοκινητικό και φαρμακοδυναμικό της προφίλ (PK/PD). Η καψαϊκίνη δεσμεύεται στον παροδικό υποδοχέα κατιονικού καναλιού της υποοικογένειας V (TRPV1) των προσαγωγών C-ινών και προκαλεί απελευθέρωση CGRP. Η δράση της καψαϊκίνης σταμάτησε από την ερενουμάμπη τη 2^η-4^η μέρα κατά 75% σε δόσεις έως 21mg. Υψηλότερες δόσεις ερενουμάμπης δεν οδήγησαν σε μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα αποκλεισμού. Με βάση αυτές τις παρατηρήσεις, η τυχαίοποιημένη δοκιμή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο φάσης II, για την πρόληψη της επεισοδιακής ημικρανίας, μελέτησε δόσεις των 7mg, 21mg και 70mg με υποδόρια χορήγηση μία

φορά τον μήνα. Το κύριο σημείο της μελέτης ήταν η μείωση των ημερών ημικρανίας ανά μήνα (MMD) από την αρχική τιμή, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, για το διάστημα από την 8^η-12^η εβδομάδα [20].

Στη μελέτη ο μεγαλύτερος πληθυσμός ήταν γυναίκες (82%), με μέση συχνότητα 8,6-8,8 ημέρες ημικρανίας ανά μήνα κατά τη διάρκεια της περιόδου αναφοράς των 4 εβδομάδων. Περίπου 100 άτομα κατανεμήθηκαν σε κάθε ομάδα μελέτης ερενουμάμπης και 160 άτομα έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η συχνότητα των ειδικών φαρμάκων για την ημικρανία (MSMD migraine specific medication days) ήταν 4,3-4,5 ημέρες ανά μήνα. Δεν υπήρχαν διαφορές στις ομάδες μεταξύ ενεργού και εικονικού φαρμάκου κατά την έναρξη. Για το διάστημα από την 8^η-12^η εβδομάδα, η ομάδα ερενουμάμπης 70mg μείωσε τις ημέρες ημικρανίας ανά μήνα κατά 3,4 και η δόση του εικονικού φαρμάκου κατά 2,3. Για το ίδιο διάστημα, η μείωση των MMD στις ομάδες 7mg και 21mg ήταν 2,2 και 2,4, δηλαδή ίδια με το εικονικό φάρμακο. Στην ίδια μελέτη, η MSMD μειώθηκε κατά 1,6 μέρες και στη δόση εικονικού φαρμάκου κατά 0,7 μέρες. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν ήταν ρινοφαρυγγίτιδα, κόπωση, πονοκέφαλος και ίλιγγος [18,19].

ΜΕΛΕΤΗ ΓΙΑ ΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑ

Η ερενουμάμπη μελετήθηκε ως μονοθεραπεία για τη χρόνια ημικρανία σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διάρκειας 12 εβδομάδων, σε ασθενείς που έπασχαν από ημικρανία με ή χωρίς αύρα, με συχνότητα ≥ 15 ημέρες κεφαλαλγίας ανά μήνα [19].



Εικόνα 19. Μεταβολή των ημερών ημικρανίας ανά μήνα

Οι 667 ασθενείς έλαβαν σε αναλογία 3:2:2 εικονικό φάρμακο (n = 286), ερενουμάμπη 70mg (n=191) και 140mg (n=190). Κατά τη διάρκεια της μελέτης επιτρέπονταν η χρήση φαρμάκου για την οξεία κεφαλαλγία.

Το 83% του πληθυσμού ήταν γυναίκες και ο μέσος όρος ηλικίας 43 ετών. Το 68% είχε αποτύχει σε μία ή περισσότερες θεραπείες λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας, ενώ το 49% είχε αποτύχει σε δύο ή περισσότερες θεραπείες. Συνολικά, το 96% στην ομάδα της ερενουμάμπης και το 93% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ολοκλήρωσαν τη μελέτη.

Παρατηρήθηκε μείωση στον αριθμό ημερών ημικρανίας σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (πίνακας 5), ενώ η έναρξη δράσης της ερενουμάμπης παρατηρήθηκε από την πρώτη εβδομάδα θεραπείας (εικόνα 19).

Πίνακας 5. Αποτελέσματα της μελέτης της ερενουμάμπης σε ασθενείς με χρόνια ημικρανία.

	ερενουμάμπη 140mg	ερενουμάμπη 70mg	εικονικό φάρμακο	διαφορά στη θεραπεία
Εκβάσεις αποτελεσματικότητας				
MMD				
Μέση μεταβολή (95% ΔΕ)	-6,6 (-7,5, -5,8)	-6,6 (-7,5; -5,8)	-4,2 (-4,9, -3,5)	Αμφότερες -2,5 (-3,5, -1,4)
Αρχική εκτίμηση (SD)	17,8 (4,7)	17,9 (4,4)	18,2 (4,7)	
Ανταποκριθέντες κατά ≥50% MMD				
Ποσοστό [%]	41,2%	39,9%	23,5%	δ/ε
Ανταποκριθέντες κατά ≥75% MMD				
Ποσοστό [%]	20,9%	17,0%	7,8%	δ/ε
Ημέρες ειδικής φαρμακευτικής αγωγής για την οξεία ημικρανία ανά μήνα				
Μέση μεταβολή (95% ΔΕ)	-4,1 (-4,7, -3,6)	-3,5 (-4,0, -2,9)	-1,6 (-2,1, -1,1)	70 mg: -1,9 (-2,6, -1,1) 140 mg: -2,6 (-3,3, -1,8)
Αρχική εκτίμηση (SD)	9,7 (7,0)	8,8 (7,2)	9,5 (7,6)	
Αναφερόμενες από τον ασθενή μετρήσεις έκβασης				
HIT-6				
Μέση μεταβολή (95% ΔΕ)	-5,6 (-6,5, -4,6)	-5,6 (-6,5, -4,6)	-3,1 (-3,9, -2,3)	70 mg: -2,5 (-3,7, -1,2) 140 mg: -2,5 (-3,7, -1,2)
Συνολικό ερωτηματολόγιο MIDAS				
Μέση μεταβολή (95% ΔΕ)	-19,8 (-25,6, -14,0)	-19,4 (-25,2, -13,6)	-7,5 (-12,4, -2,7)	70 mg: -11,9 (-19,3, -4,4) 140 mg: -12,2 (-19,7, -4,8)

ΔΕ : διάστημα εμπιστοσύνης, MMD : ημέρες ημικρανίας ανά μήνα, HIT-6 : Δοκιμασία Αντίκτυπου της Κεφαλαλγίας, MIDAS : Εκτίμηση Αναπηρίας λόγω Ημικρανίας, δ/ε : δεν εφαρμόζεται.

Για το HIT-6: Η μεταβολή και η μείωση από την αρχική εκτίμηση αξιολογήθηκαν κατά τις τελευταίες 4 εβδομάδες της διπλά τυφλής θεραπείας διάρκειας 12 εβδομάδων. Για το MIDAS: Η μεταβολή και η μείωση από την αρχική εκτίμηση αξιολογήθηκαν για ένα διάστημα 12 εβδομάδων.

ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΣΦΑΛΕΙΑ

Προκειμένου να εξεταστεί η ασφάλεια της ερενουμάμπης σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο πραγματοποιήθηκε μια δοκιμή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο. Στη μελέτη συμμετείχαν ασθενείς με χρόνια σταθερή στηθάγχη και ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου. Το σημείο της μελέτης ήταν η μεταβολή από την αρχική τιμή της διάρκειας άσκησης σε διάδρομο με ταυτόχρονη χορήγηση i.v 140mg ερενουμάμπης ή εικονικό φάρμακο. Το αποτέλεσμα της μελέτης ήταν μια μείωση 11 δευτερολέπτων της άσκησης και δεν διέφερε από τα αποτελέσματα για το εικονικό φάρμακο [18].

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΦΑΣΗΣ ΙΙΙ

“STRIVE” και “ARISE” (Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Erenumab Compared to Placebo in Migraine Prevention).

Κατά την πρώτη μελέτη χορηγήθηκαν δόσεις 70mg και 140mg ενώ στη δεύτερη χορηγήθηκε μόνο η δόση των 70mg (πίνακας 6).

Πίνακας 6. Κλινικές μελέτες ΙΙΙ φάσης της ερενουμάμπης σε ασθενείς με επεισοδιακή ημικρανία.

ΜΕΛΕΤΗ	ΚΡΙΤΗΡΙΑ	ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ	ΣΗΜΕΙΟ ΕΛΕΓΧΟΥ	ΣΥΧΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ
STRIVE	επεισοδιακή ημικρανία	70 , 140 mg, s.c μία φορά το μήνα για 6 μήνες	μεταβολή των MMD για 4 ^ο -6 ^ο μήνα	ρινοφαρυγγίτιδα, λοιμώξεις αν. αναπνευστικού
ARISE	επεισοδιακή ημικρανία	70 mg, s.c μία φορά το μήνα	μεταβολή των MMD για 9 ^η -12 ^η εβδομάδα	λοιμώξεις αν. αναπνευστικού, πόνος στο σημείο της ένεσης, γρίπη, κόπωση, ναυτία,

Στη μελέτη STRIVE για την επεισοδιακή ημικρανία, 319 ασθενείς έλαβαν ερενουμάμπη 140mg, 312 ερενουμάμπη 70mg και 319 εικονικό φάρμακο και η μελέτη είχε διάρκεια 6 μήνες [18]. Η ηλικία των ατόμων ήταν μεταξύ 18-65 ετών, το 85% γυναίκες, με 4-14 ημέρες ημικρανίας ανά μήνα. Στους ασθενείς επιτρέπονταν η χρήση φαρμάκων για οξεία κεφαλαλγία κατά τη διάρκεια της μελέτης. Το 39% των ασθενών είχαν αποτύχει με προηγούμενες φαρμακευτικές αγωγές.

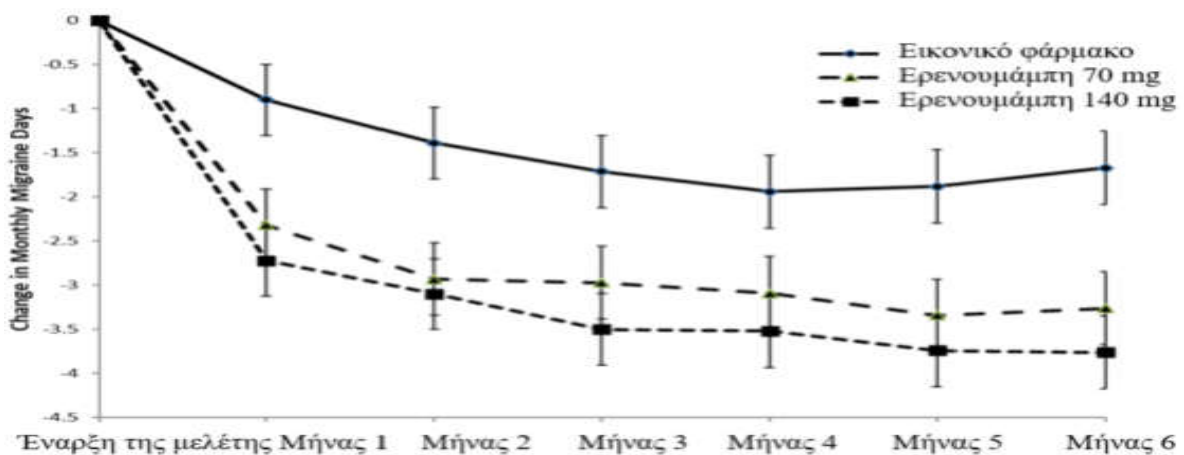
Ασθενείς με άγχος και κατάθλιψη, που παρατηρείται συχνά σε ασθενείς με ημικρανία, πήραν μέρος στη μελέτη, ενώ οι ασθενείς με καρδιαγγειακές παθήσεις εξαιρέθηκαν από τις δοκιμές. Συνολικά το 92% στην ομάδα της ερενουμάμπης 140mg, το 91% στην ομάδα των 70mg και το 89% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ολοκλήρωσαν την ελεγχόμενη φάση της μελέτης. Οι ασθενείς κατά την έναρξη είχαν MMD $8,2 \pm 2,5$ στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, $8,3 \pm 2,5$ στην ομάδα της ερενουμάμπης 70mg και $8,3 \pm 2,5$ στην ομάδα της ερενουμάμπης 140mg. Στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, το 59,9% χρησιμοποίησαν φάρμακα ειδικά για την ημικρανία και το 56,5% και το 60,2% στην ομάδα που έλαβε 70mg και 140mg αντίστοιχα.

Από την 4^η εβδομάδα, και οι δύο δόσεις της ερενουμάμπης έδειξαν υψηλότερο όφελος σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Η δοσολογία των 140mg ήταν αριθμητικά ανώτερη από αυτή των 70mg ερενουμάμπης σε όλα τα χρονικά σημεία. Από τον 4^ο-6^ο μήνα η μείωση των MMD ήταν 3,7 μέρες για τα 140mg, 3,2 μέρες για τα 70mg έναντι 1,8 μέρες που ήταν για το εικονικό φάρμακο (εικόνα 20). Το 50% των ασθενών ανέφεραν ποσοστό απόκρισης 50% στην ομάδα των 140mg κατά

τη διάρκεια του 4^{ου}- 6^{ου} μήνα και 43,3% στην ομάδα των 70mg, ενώ μόνο το 26,6% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο είχαν ποσοστό απόκρισης 50%.

Στο διάστημα από τον 4^ο-6^ο μήνα οι MSMD μειώθηκαν κατά 1,6 στην ομάδα των 140mg έναντι 0,2 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Ανάλυση υποομάδας έδειξε ότι οι ασθενείς με >2 προηγούμενες αποτυχημένες θεραπείες είχαν μεγαλύτερο όφελος από τον συνολικό πληθυσμό.

Το θεραπευτικό όφελος σε MMD ήταν -2,7 μέρες για τη δόση 140mg στην υποομάδα με προηγούμενη αποτυχημένη θεραπεία ενώ το θεραπευτικό όφελος για το γενικό πληθυσμό ήταν -1,9 έναντι του εικονικού φαρμάκου [20].



Εικόνα 20. Μεταβολή των ημερών ημικρανίας ανά μήνα

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Η καθημερινή βαθμολογία δραστηριότητας και το ημερολόγιο επιπτώσεων φυσικών λειτουργιών ημικρανίας (MPFID Migraine Physical Function Impact Diary), έδειξαν σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση και στις δύο ομάδες ερενουμάμπης σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου. Αναλυτικά, οι ασθενείς έπρεπε να απαντήσουν στα ακόλουθα ερωτηματολόγια, όπως είναι το μηνιαίο ερωτηματολόγιο Αξιολόγησης Αναπηρίας λόγω Ημικρανίας (monthly Migraine Disability Assessment Questionnaire mMIDAS), το ερωτηματολόγιο Δοκιμασίας Αντίκτυπου Πονοκεφάλου (HIT-6) και σε άλλα ειδικά για την ημικρανία ερωτηματολόγια σχετικά με την ποιότητα ζωής των ασθενών (MSQ, Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire) και τον ρόλο της ημικρανίας στην περιοριστική λειτουργία (MSQ-RFR, Function-Restrictive-Role), την προληπτική λειτουργία (MSQ-RFP, Function-Preventive-Role) καθώς και τη συναισθηματική λειτουργία (MSQ-EF, Emotional-Function). Από τις 4 πρώτες εβδομάδες της μελέτης παρατηρήθηκε σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση με τη χρήση της ερενουμάμπης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, και η δόση των 140mg ήταν αριθμητικά ανώτερη από τη δόση των 70mg σε όλα τα χρονικά σημεία. Από τον 4^ο-6^ο μήνα οι βαθμολογίες HIT-6 σημείωσαν διαφορά 2,3 και 2,1 για τις ομάδες της ερενουμάμπης

140mg και 70mg αντίστοιχα. Σε όλα τα ειδικά για την ημικρανία ερωτηματολόγια, σχετικά με την ποιότητα ζωής των ασθενών (MSQ), καταγράφηκε μεγαλύτερη βελτίωση με τη θεραπεία της ερενουμάμπης σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Τα άτομα με συμπτώματα αύρας επωφελήθηκαν εξίσου από τη θεραπεία με την ερενουμάμπη [18].

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν χαμηλότερη στις ομάδες λήψης ερενουμάμπης συγκριτικά με την ομάδα εικονικού φαρμάκου. Οι πιο συχνές παρενέργειες στη μελέτη των 6 μηνών ήταν η ρινοφαρυγγίτιδα (9,9%-11%) και οι λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (4,6%-6,7%). Η δυσκοιλιότητα καταγράφηκε πιο συχνά με τη λήψη 140mg ερενουμάμπης (3,4%) από ότι με τη δόση 70mg (1,6%) και τη λήψη εικονικού φαρμάκου (1,3%). Ο πόνος στο σημείο της ένεσης ήταν πιο έντονος στην ομάδα των 70mg με συχνότητα 3,2%.

Τα ποσοστά πρόωρης διακοπής της θεραπείας στις δοκιμές της ερενουμάμπης για τη χρόνια ημικρανία ήταν πολύ χαμηλότερα έναντι άλλων θεραπειών, όπως φαίνεται στον πίνακα 7.

Αυτά τα δεδομένα συμπληρώνουν τα δεδομένα ανοχής και ασφάλειας στις μελέτες της ερενουμάμπης για την επεισοδιακή ημικρανία.

Πίνακας 7. Σύγκριση πρόωρης διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς με χρόνια ημικρανία.

ΔΟΚΙΜΗ	ΦΑΡΜΑΚΟ	ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΠΡΟΩΡΗ ΔΙΑΚΟΠΗ (%)	ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΠΡΟΩΡΗ ΔΙΑΚΟΠΗ ΛΟΓΩ ΑΕ (%)
ΕΡΕΝΟΥΜΑΜΠΗ Φάση II	Ερενουμάμπη 70mg	3 μήνες	3	0
	Ερενουμάμπη 140mg		2	1
Silbestrein et. al 2006	Τοπιραμάτη 200mg	3 μήνες	44	11,2
TOP-CHROME	Τοπιραμάτη 100mg	3 μήνες	25	19
PREEMT 1	Βοτουλινική τοξίνη A 155-195 U	6 μήνες	13,2	3,2

Έχουν αναφερθεί σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας όπως εξάνθημα, αγγειοίδημα και αναφυλαξία. Αυτές οι αντιδράσεις μπορεί να εμφανισθούν σύντομα και ορισμένες μπορεί να εμφανισθούν σε διάστημα μεγαλύτερο της μιας εβδομάδας μετά τη θεραπεία. Στον πίνακα 8 αναφέρονται όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου, που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς που έλαβαν ερενουμάμπη κατά τη διάρκεια των μελετών, όπως επίσης και μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

Τυπικές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως αύξηση βάρους, αντιχολινεργικές επιδράσεις ή παρενέργειες του ΚΝΣ δεν έχουν παρατηρηθεί με τη λήψη της ερενουμάμπης.

Πίνακας 8. *Ανεπιθύμητες ενέργειες της ερενουμάμπης.*

	ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΗ ΕΝΕΡΓΕΙΑ	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ συχνές (≥1/100 έως <1/10)
Διαταραχές ανοσοποιητικού	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, αναφυλαξία, αγγειοοίδημα	ΣΥΧΝΕΣ
Διαταραχές γαστρεντερικού	Δυσκοιλιότητα	ΣΥΧΝΕΣ
Διαταραχές του δέρματος και υποδόριου ιστού	Κνησμός	ΣΥΧΝΕΣ
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυϊκοί σπασμοί	ΣΥΧΝΕΣ
Γενικές διαταραχές της οδού χορήγησης	Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης	ΣΥΧΝΕΣ

ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΟΚΙΜΗ ΦΑΣΗΣ IIIb

Η τελευταία δοκιμή της ερενουμάμπης για την επεισοδιακή ημικρανία ονομάζεται "LIBERTY". Σε αυτήν την ελεγχόμενη, τυχαιοποιημένη μελέτη, 246 άτομα που απέτυχαν με προηγούμενες θεραπείες έλαβαν ερενουμάμπη 140mg ή εικονικό φάρμακο σε αναλογία 1:1 για 3 μήνες. Όλοι οι ασθενείς έπρεπε να είχαν αποτύχει τουλάχιστον με έναν β-αποκλειστή ή τοπιραμάτη. Περίπου το 25% των ασθενών στη δοκιμή LIBERTY είχαν προηγουμένως αποτύχει με 4 κατηγορίες φαρμάκων και το 37% είχαν αποτύχει με 3 κατηγορίες.

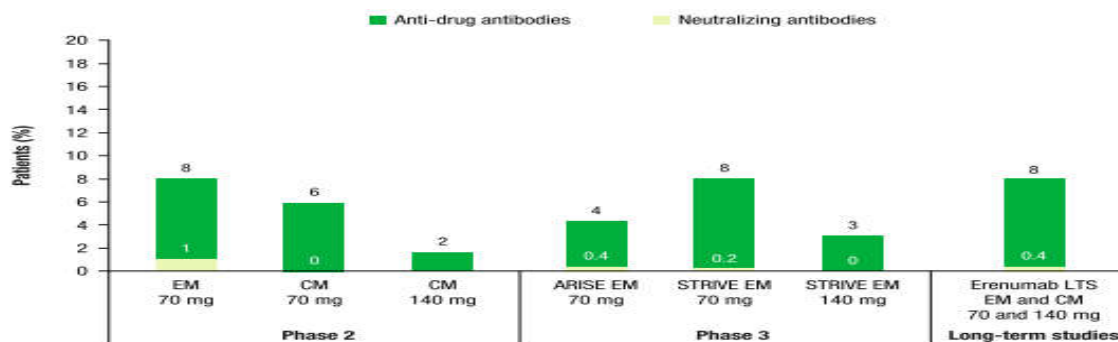
Στη δοκιμή LIBERTY περίπου το 30,7% των ασθενών με ερενουμάμπη είχαν ≥50% μείωση των MMD, σε σύγκριση με το 17% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Και στις δύο ομάδες της μελέτης σημειώθηκε μείωση της συχνότητας των ημερών χρήσης ειδικών φαρμάκων για την ημικρανία (MSMD migraine-specific-medication-days) κατά 75% και 100%. Σε αυτή τη μελέτη δε δοκιμάστηκε η δόση 70mg ερενουμάμπης. Στη μελέτη δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη θεραπεία.

ΑΝΟΣΟΓΟΝΙΚΟΤΗΤΑ

Λόγω της φύσης του ως πλήρως ανθρώπινο IgG2 αντίσωμα, η πιθανότητα πρόκλησης εξουδετερωτικών αντισωμάτων κατά του φαρμάκου μειώνεται για την ερενουμάμπη. Εξουδετερωτικά αντισώματα αντι-ερενουμάμπης προκαλούν μειωμένη αποτελεσματικότητα του μονοκλωνικού αντισώματος. Αντισώματα κατά του φαρμάκου θα μπορούσαν να παρατηρηθούν σε δοκιμές φάσης II και III της ερενουμάμπης, παροδικά και σε χαμηλό αριθμό. Τα αντισώματα κατά

του φαρμάκου (ADA, anti-drug antibodies) μπορεί να αναπτυχθούν σε μεγαλύτερο βαθμό σε μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα θεραπείας. Επομένως η συλλογή μακροπρόθεσμων κλινικών δεδομένων είναι σημαντική στην αντιμετώπιση της διαταραχής.

Σε δοκιμή της ερενουμάμπης για τη χρόνια ημικρανία, το 6% των ατόμων που έλαβαν δόση 70mg και 140mg αντίστοιχα, ανέπτυξαν αντισώματα κατά του φαρμάκου, αλλά χωρίς την παρουσία εξουδετερωτικών αντισωμάτων. Στην κλινική δοκιμή φάσης III "STRIVE" διάρκειας 6 μηνών, το 8% των ατόμων που έλαβαν 70mg και το 3,2% που έλαβαν 140mg, ανέπτυξαν αντισώματα κατά του φαρμάκου. Ένα άτομο στην ομάδα χαμηλότερης δόσης ανέπτυξε παροδικά αντισώματα εξουδετέρωσης σε αρκετά χρονικά σημεία, τα οποία δεν ήταν πλέον ανιχνεύσιμα στο τέλος της θεραπείας (εικόνα 21) [15].



Εικόνα 21. Ποσοστά ανάπτυξης ADA στις κλινικές δοκιμές της ερενουμάμπης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το βασικό χαρακτηριστικό της χρόνιας ημικρανίας και πιθανώς κατά τη διάρκεια των επεισοδίων οξείας ημικρανίας είναι η ενοποίηση των κεντρικών νευρώνων του τριδύμου.

Η κεντρική ευαισθητοποίηση παίζει σημαντικό ρόλο στις καταστάσεις πόνου. Αυτό το φαινόμενο δεν επηρεάζεται άμεσα από την λήψη της ερενουμάμπης καθώς δεν φτάνει στο ΚΝΣ. Αντίθετα, η περιφερειακή ευαισθητοποίηση των προσαγωγών δ-ινών, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε μακροχρόνια ενίσχυση των κεντρικών νευρώνων και της κεντρικής ευαισθητοποίησης, μπορεί να αποκλειστεί από την ερενουμάμπη.

Τα πλεονεκτήματα της θεραπείας με ερενουμάμπη είναι η μηνιαία υποδόρια χορήγηση, η πρώιμη έναρξη δράσης της, η απουσία παρενεργειών στο ΚΝΣ και η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών παρόμοιες με το εικονικό φάρμακο. Η θεραπεία με ερενουμάμπη είχε ένα εξαιρετικό προφίλ ανοχής και ανεκτικότητας από τους ασθενείς.

Προς το παρόν, γίνεται χρήση ερενουμάμπης κυρίως σε ασθενείς με επεισοδιακή και χρόνια ημικρανία που έχουν αποτύχει σε δύο τυπικές θεραπείες, ή έχουν αντενδείξεις σε άλλες θεραπείες.

Για τις γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα και υπάρχει θεωρητικός κίνδυνος ασφάλειας. Επίσης, απαιτούνται περισσότερα δεδομένα ασφάλειας σε ασθενείς με φλεγμονώδη κολίτιδα ή ρευματοειδή νοσήματα, ασθένειες, που συμμετέχει το CGRP.

Μέχρι τώρα, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από κλινικές δοκιμές ότι ο συνδυασμός προληπτικής αγωγής έχει πρόσθετο όφελος για τους ασθενείς. Η συνδυαστική θεραπεία πρέπει να γίνεται μόνο με στενή παρακολούθηση.

Τέλος, στις δοκιμές με ερενουμάμπη παρατηρήθηκε ότι δεν ωφελούνται όλοι οι ασθενείς από τη θεραπεία με τα μονοκλωνικά αντισώματα κατά του CGRP-υποδοχέα. Αυτό υποδεικνύει ότι σε ένα ποσοστό ασθενών άλλοι μεσολαβητές παίζουν ρόλο στην παθοφυσιολογία της ημικρανίας [18].

- Η ερενουμάμπη είναι αποτελεσματική στην πρόληψη της χρόνιας και επεισοδιακής ημικρανίας με αύρα και χωρίς αύρα.
- Στις φάσεις II και III δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.
- Παρατηρήθηκε βελτίωση της ποιότητας ζωής, της συναισθηματικής λειτουργίας και της αναπηρίας που σχετίζεται με την ημικρανία.
- Η ερενουμάμπη θα διερευνηθεί περαιτέρω στο μέλλον για τη θεραπεία της αθροιστικής κεφαλαλγίας.

Η ερενουμάμπη έχει εγκριθεί για την πρόληψη των κρίσεων της ημικρανίας στην Ευρώπη και τις ΗΠΑ σε ασθενείς με περισσότερες από 4 ημέρες ημικρανίας ανά μήνα.

2.3. ΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΟΥ ΠΡΟΣΔΕΜΑΤΟΣ CGRP

2.3.1. Γκαλκανεζουμάμπη (Galcanezumab)

Η γκαλκανεζουμάμπη είναι ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG₄, με μοριακό βάρος ≈147 kDa, που συνδέεται με τον προσδέτη CGRP αποτρέποντας τη δέσμευσή του στον υποδοχέα. Δεσμεύει το πρόσδεμα CGRP με υψηλή συγγένεια δέσμευσης (K_d=31pM) και υψηλή ειδικότητα (>10.000 φορές σε σχέση με την αδρενομεδουλίνη, αμυλίνη και καλσιτονίνη).

Η γκαλκανεζουμάμπη απέτρεψε την αύξηση της δερματικής αιματικής ροής που εξαρτάται από την δέσμευση της καψαϊκίνης στον CGRP-υποδοχέα.

Η θεραπεία με γκαλκανεζουμάμπη, σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ημικρανία >4 ημέρες ανά μήνα, μείωσε τον μέσο όρο ημερών ημικρανίας ανά μήνα. Χορηγείται μία φορά το μήνα με υποδόρια ένεση και έχει αποδειχθεί αποτελεσματική σύμφωνα με μελέτες φάσης II και III σε ασθενείς με επεισοδιακή ή χρόνια ημικρανία. Επιπλέον, μελέτη μακροπρόθεσμης ανοιχτής θεραπείας 12 μηνών σε ασθενείς με χρόνια ή επεισοδιακή ημικρανία έχει δείξει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της γκαλκανεζουμάμπης [23].

Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Με βάση μία ανάλυση φαρμακοκινητικής, μετά από δόση 240mg, η μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) της γκαλκανεζουμάμπης στον ορό ήταν κατά προσέγγιση 30 μg/ml και ο χρόνος ως την C_{max} ήταν 5 ημέρες μετά τη χορήγηση της δόσης. Η περιοχή του σημείου της ένεσης (κοιλιά, μηρός, γλουτοί και βραχίονας) δεν επηρέασε σημαντικά την απορρόφηση της γκαλκανεζουμάμπης.

Ο φαινομενικός όγκος κατανομής της γκαλκανεζουμάμπης είναι 7,3 l. Ως ανθρωποποιημένο IgG₄ μονοκλωνικό αντίσωμα, η γκαλκανεζουμάμπη αποδομείται σε μικρά πεπτίδια και αμινοξέα μέσω καταβολικών οδών, με τον ίδιο τρόπο όπως και η ενδογενής IgG. Η φαινομενική κάθαρση της γκαλκανεζουμάμπης είναι κατά προσέγγιση 0,008 l/ώρα και ο χρόνος ημίσειας ζωής ≈27 ημέρες. Με βάση την φαρμακοκινητική ανάλυση το ποσοστό της απορρόφησης, η φαινομενική κάθαρση και ο φαινομενικός όγκος κατανομής είναι ανεξάρτητα από τη δόση. Η νεφρική αποβολή του IgG μονοκλωνικού αντισώματος είναι χαμηλή. Τα IgG μονοκλωνικά αντισώματα αποβάλλονται κυρίως μέσω ενδοκυτταρικού καταβολισμού, ενώ η ηπατική δυσλειτουργία δεν αναμένεται να επηρεάσει την κάθαρση της γκαλκανεζουμάμπης. Οι αλληλεπιδράσεις με φάρμακα είναι απίθανες, εφόσον η γκαλκανεζουμάμπη δεν μεταβολίζεται από τα ηπατικά ένζυμα. Η γκαλκανεζουμάμπη ανέστειλε την επαγόμενη από καψαϊκίνη αγγειοδιαστολή μετά από μία εφάπαξ χορήγηση [24].

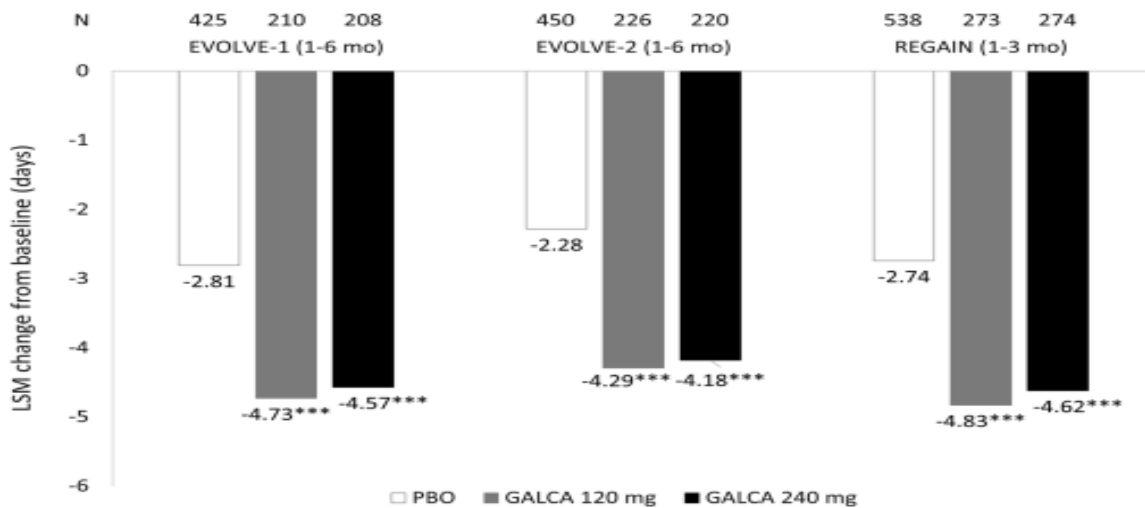
Πίνακας 9. Αποτελέσματα των μελετών EVOLVE-1 και EVOLVE-2.

	EVOLVE-1			EVOLVE-2		
	Εικονικό φάρμακο	Galcanezumab 120mg	Galcanezumab 240mg	Εικονικό φάρμακο	Galcanezumab 120mg	Galcanezumab 240mg
Αρχική MHD	9,1	9,2	9,1	9,2	9,1	9,1
Μείωση MHD μετά από 6 μήνες	2,8	4,7	4,6	2,3	4,3	4,2
% ασθενών με μείωση >50% MHD για 6 μήνες	38,6%	62,35%	60,9%	36%	59,3%	56,5%

ΜΕΛΕΤΕΣ ΤΗΣ ΓΚΑΛΚΑΝΕΖΟΥΜΑΜΠΗΣ

Οι κλινικές μελέτες φάσης III αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της γκαλκανεζουμάμπης στην πρόληψη της ημικρανίας στις εξής κλινικές δοκιμές : "EVOLVE-1", "EVOLVE-2", "REGAIN" και μια μακροπρόθεσμη μελέτη ανοιχτής θεραπείας. Η EVOLVE-1 και -2 ήταν πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές, στις οποίες χορηγήθηκε γκαλκανεζουμάμπη σε ασθενείς με επεισοδιακή ημικρανία. Η κλινική δοκιμή "REGAIN" αξιολόγησε ασθενείς με χρόνια ημικρανία. Η 12μηνιαία μελέτη έδειξε τη συνεχιζόμενη αποτελεσματικότητα της γκαλκανεζουμάμπης και για τους 12 μήνες θεραπείας. Οι μέσες τιμές των MHD με χρήση φαρμάκων για τον οξύ πονοκέφαλο μειώθηκαν επίσης σημαντικά σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.

Σε όλες τις μελέτες η γκαλκανεζουμάμπη ήταν καλά ανεκτή. Συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, οι ομάδες θεραπείας με γκαλκανεζουμάμπη 120mg και 240mg είχαν μείωση στις ημέρες πονοκεφάλου ημικρανίας ανά μήνα (MHD, Migraine Headache Days) κατά τη διάρκεια της θεραπείας 6 μηνών, με σημαντικές βελτιώσεις από τον 1^ο μήνα της μελέτης. Οι συνολικές μειώσεις των MHD φαίνονται στην εικόνα 22 και στον πίνακα 9.



Εικόνα 22. Μείωση των ημερών πονοκεφάλου ημικρανίας ανά μήνα (MHD, Migraine Headache Days).

Σημαντικά μεγαλύτερα ποσοστά ασθενών που έλαβαν γκαλκανεζουμάμπη αντί για εικονικό φάρμακο έδειξαν απόκριση στη θεραπεία $\geq 50\%$, $\geq 75\%$, ή 100% .

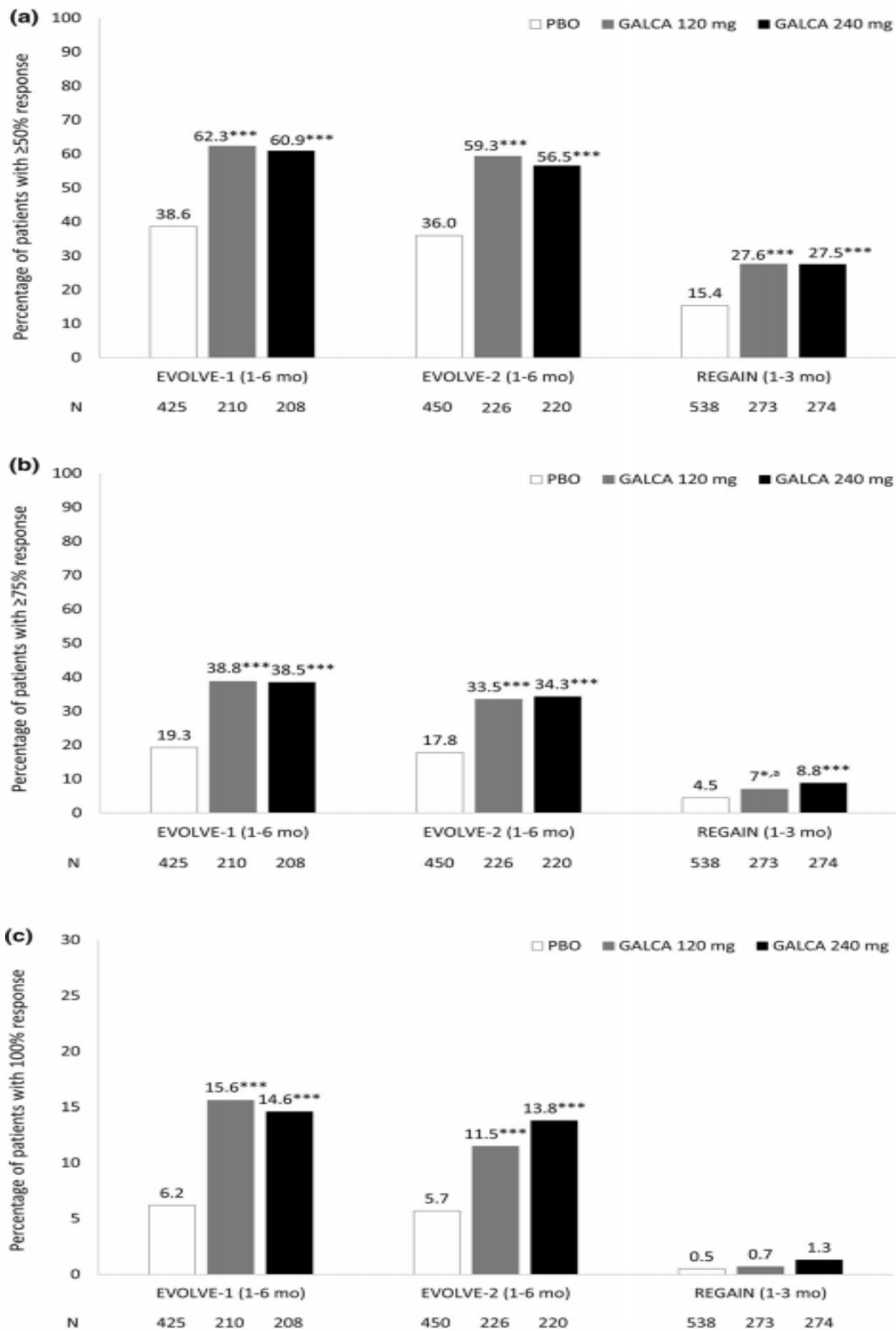
Απόκριση στη θεραπεία είναι το % μείωσης των MHD από την αρχική τιμή για το δεδομένο μήνα τουλάχιστον 50% και 75% ή 100% για οποιοδήποτε μήνα θεραπείας [31]. Τα δεδομένα αυτά φαίνονται αναλυτικά στις εικόνες 23α-ε.

Επιπρόσθετα, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι δεν υπήρχε πρόσθετο όφελος από την αύξηση της δόσης συντήρησης 120mg σε 240mg σχετικά με τη μείωση των MHD.

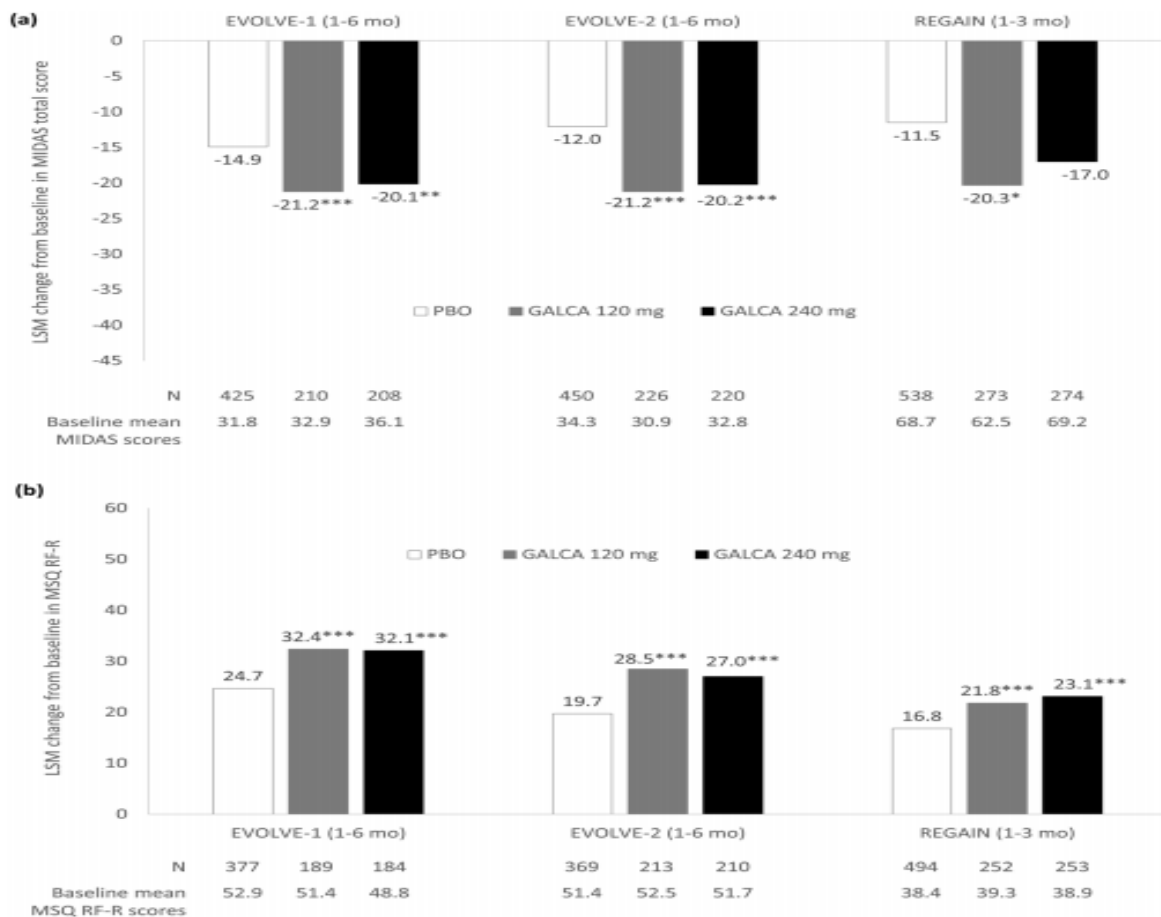
Ο βαθμός αναπηρίας των ασθενών και ο αντίκτυπος της ημικρανίας στη λειτουργικότητα αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας την Εκτίμηση Αναπηρίας λόγω Ημικρανίας (MIDAS, Migraine Disability Assessment) και το πεδίο Περιορισμού της Λειτουργικότητας του ειδικού ερωτηματολογίου σχετικά με την ποιότητα ζωής κατά την ημικρανία (Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire MSQ-RFR).

Στο τελευταίο καταγράφεται η μείωση της λειτουργικότητας, δηλαδή η μείωση των καθημερινών δραστηριοτήτων λόγω ημικρανίας. Το ερωτηματολόγιο MIDAS σχεδιάστηκε για τον ποσοτικό προσδιορισμό της αναπηρίας που σχετίζεται με τον πονοκέφαλο κατά τους τελευταίους 3 μήνες.

Στις μελέτες EVOLVE, το ερωτηματολόγιο MIDAS αξιολογήθηκε κατά την έναρξη, τον 3^ο και 6^ο μήνα, και το ερωτηματολόγιο MSQ (RFR) αξιολογήθηκε κάθε μήνα. Η χρήση της γκαλκανεζουμάμπης είχε ως αποτέλεσμα τη βελτίωση και για τις δύο ομάδες της γκαλκανεζουμάμπης, έναντι του εικονικού φαρμάκου, στη συνολική βαθμολογία του ερωτηματολογίου MIDAS [23] (εικόνες 24α-β).



Εικόνα 23. Απόκριση στη θεραπεία με τη χρήση γκαλκανεζουμάμπης 50%, 75% & 100%.



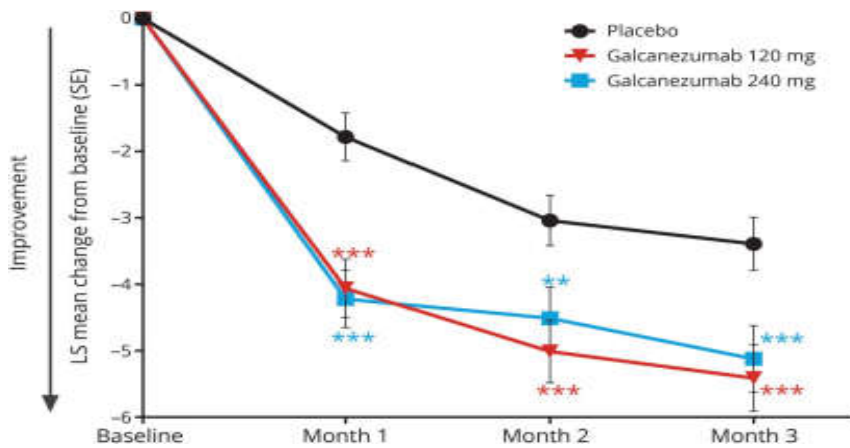
Εικόνα 24. Αποτελέσματα των μετρήσεων που σχετίζονται με τους ασθενείς (MIDAS & MSQ-RFR).

ΜΕΛΕΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑ

Αξιολόγηση της γκαλκανεζουμάμπης για την πρόληψη της χρόνιας ημικρανίας.

(REGAIN : Evaluation of Galcanezumab in the Prevention of Chronic Migraine). Η μελέτη "REGAIN" ήταν μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, κατά την οποία χορηγήθηκαν τα ίδια δοσολογικά σχήματα γκαλκανεζουμάμπης με την EVOLVE-1 και -2, αλλά είχε χρονική διάρκεια 12 μήνες (περίοδος διπλά-τυφλής μελέτης 3 μηνών και προέκταση ανοιχτής θεραπείας 9 μηνών). Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με χρόνια ημικρανία. Η μακροπρόθεσμη ανοιχτή μελέτη διερεύνησε την ασφάλεια, την ανεκτικότητα και την αποτελεσματικότητα της γκαλκανεζουμάμπης για 12 μήνες σε ασθενείς με χρόνια ημικρανία.

Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, οι ασθενείς με χρόνια ημικρανία που έκαναν χρήση γκαλκανεζουμάμπης 120mg ή 240mg για 3 μήνες σημείωσαν σημαντικές μειώσεις στις ημέρες πονοκεφάλου ανά μήνα (εικόνα 22) και τα αποτελέσματα καταγράφηκαν από τον πρώτο μήνα θεραπείας (εικόνα 25).



Εικόνα 25.

Μείωση των ημερών πονοκεφάλου ημικρανίας από την αρχική τιμή, ανά μήνα θεραπείας με γκαλκανεζουμάμπη.

Πίνακας 10. Χαρακτηριστικά της μελέτης REGAIN για τη χρόνια ημικρανία.

	Εικονικό φάρμακο (n=588)	Γκαλκανεζουμάμπη 120 mg (n=278)	Γκαλκανεζουμάμπη 240mg (n=277)
Ηλικία	41,6	39,7	41,1
Γυναίκες (%)	87	85	82
MHD	19,6	19,4	19,2
MHD (με χρήση φαρμάκου)	15,5	15,1	14,5
Προληπτική αγωγή τελευταία 5ετία (%)	78	76	79
Αποτυχημένες θεραπείες >2 τελευταία 5ετία (%)	29	24	35
Κατάχρηση φαρμάκου για οξύ πονοκέφαλο(%)	63	63	64
Ταυτόχρονη προληπτική αγωγή	15	13	16

Στον πίνακα 10 συνοψίζονται τα αρχικά δεδομένα της μελέτης REGAIN, για την αξιολόγηση της γκαλκανεζουμάμπης στην πρόληψη της χρόνιας ημικρανίας. Οι ασθενείς κατανομήθηκαν στη δοσολογία γκαλκανεζουμάμπης 120mg n=278, 240mg n=277 και στο εικονικό φάρμακο n=558. Περίπου το 30% των ασθενών είχαν αποτύχει σε τουλάχιστον δύο προηγούμενες θεραπείες την τελευταία 5ετία και το 63% είχαν κάνει κατάχρηση φαρμάκων για οξύ πονοκέφαλο. Το 93% τερμάτισε τη θεραπεία, αποδεικνύοντας την υψηλή ανεκτικότητα της γκαλκανεζουμάμπης.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ REGAIN

Οι μειώσεις των ΜΗΔ με τη χρήση της γκαλκανεζουμάμπης 120mg, 240mg και εικονικού φαρμάκου ήταν 4,8 , 4,6 και 2,7 αντίστοιχα, όπως παρουσιάζονται στην *εικόνα 21*. Σχετικά με τις μειώσεις των μηνιαίων ΜΗΔ στους ασθενείς με χρήση φαρμάκων για οξύ πονοκέφαλο, μόνο η μείωση της ομάδας της γκαλκανεζουμάμπης 240mg ήταν σημαντικά μεγαλύτερη από το εικονικό φάρμακο.

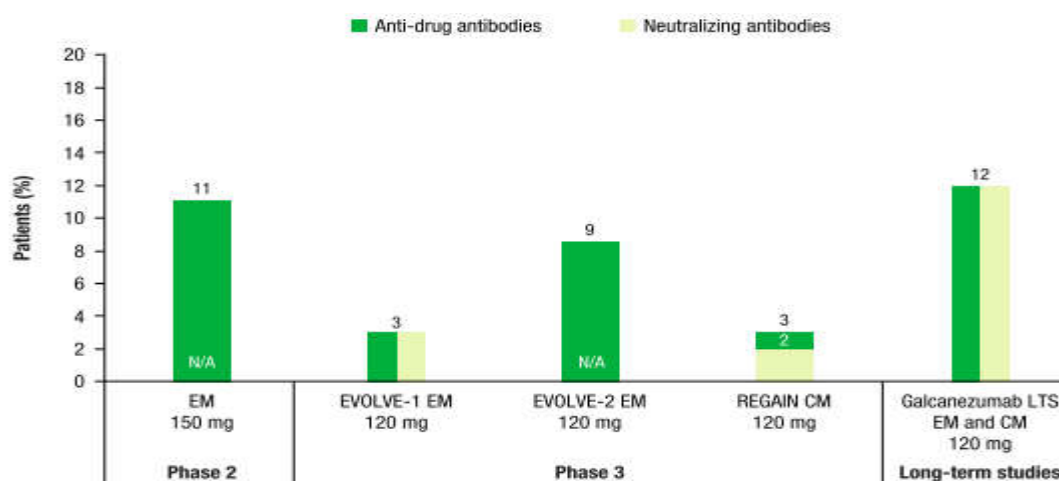
Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, τα ποσοστά των ασθενών που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία ήταν σημαντικά υψηλότερα και για τις δύο ομάδες της γκαλκανεζουμάμπης, 240mg (απόκριση >50% και >75%) και 120mg (απόκριση > 50%) (*εικόνες 23a,b*) [23].

Ο αριθμός των ασθενών που είχαν απόκριση 100% στη REGAIN ήταν πολύ μικρός (<2% σε όλες τις ομάδες θεραπείας) και δεν υπήρχε σημαντική διαφορά ανάμεσα στην γκαλκανεζουμάμπη και το εικονικό φάρμακο (*εικόνες 23c*) [23].

Στη REGAIN καταγράφηκε η βαθμολογία MIDAS κατά την έναρξη και τον 3^ο μήνα, και η βαθμολογία MSQ-RFR καταγράφηκε κάθε μήνα. Η χρήση γκαλκανεζουμάμπης 120mg και 240mg σημείωσε βελτίωση στη βαθμολογία MSQ-RFR σε μεγαλύτερο βαθμό από το εικονικό φάρμακο στους 3 πρώτους μήνες θεραπείας (*εικόνα 24b*). Συνολικά, η δόση των 120mg έδειξε μεγαλύτερη βελτίωση στις βαθμολογίες MIDAS (*εικόνα 24a*) [23].

ΑΝΟΣΟΓΟΝΙΚΟΤΗΤΑ

Στους 12 μήνες θεραπείας, το 12,5% των ασθενών που έλαβαν γκαλκανεζουμάμπη ανέπτυξαν αντισώματα, τα περισσότερα από τα οποία είχαν εξουδετερωτική δράση. Ωστόσο, η παρουσία των εξουδετερωτικών αντισωμάτων έναντι του φαρμάκου δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική, την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της γκαλκανεζουμάμπης (*εικόνα 26*) [15].



Εικόνα 26. Ανάπτυξη ADA στις δοκιμές της γκαλκανεζουμάμπης.

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Το ποσοστό των ασθενών που είχαν τουλάχιστον μία ανεπιθύμητη ενέργεια στη θεραπεία, ήταν 60,4 - 67,7% στην EVOLVE-1, 62,3 - 71,5% στην EVOLVE-2 και 50,0-58,2% στη REGAIN. Ο πόνος στο σημείο της ένεσης ήταν η πιο κοινή αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια στην EVOLVE-1, στη δοσολογία των 240mg. Και στις τρεις μελέτες αναφέρθηκε η ρινοφαρυγγίτιδα. Οι αντιδράσεις που διέφεραν από το εικονικό φάρμακο και στις τρεις μελέτες ήταν ο κνησμός και ο πόνος στο σημείο της ένεσης, με μεγαλύτερη συχνότητα να παρατηρείται στην ομάδα των 240mg. Δεν αναφέρθηκαν θάνατοι σε καμία από τις μελέτες και σοβαρές παρενέργειες αναφέρθηκαν σε ποσοστό <3,1% των ασθενών. Το ποσοστό των ασθενών που διέκοψαν την θεραπεία ήταν μικρότερο από 4,1%. Στις EVOLVE-1 και 2 και REGAIN δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες του καρδιαγγειακού συστήματος [23,25].

Πίνακας 11. *Ανεπιθύμητες ενέργειες της γκαλκανεζουμάμπης.*

	Γκαλκανεζουμάμπη 120mg (n= 129)	Γκαλκανεζουμάμπη 240mg (n=141)
Ασθενείς με >1 TEAE	106	121
Διακοπή Θεραπείας λόγω ΑΕ	6	7
Σοβαρές ΑΕ	3	7
Πόνος στο σημείο της ένεσης	22	28
Ρινοφαρυγγίτιδα	23	18
Λοιμώξεις ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	9	21
Αντίδραση στο σημείο της ένεσης	15	13
Πόνος στην πλάτη	12	15
Ιγμορίτιδα	14	13
Ναυτία	10	9
Ερύθημα στο σημείο της ένεσης	9	9
Αρθραλγία	8	8
Γρίπη	8	8
Ζαλάδα	5	9
Μώλωπες στο σημείο της ένεσης	5	8
Μυαλγία	8	3
Αύξηση βάρους	7	4

Αποτελέσματα ανοιχτής θεραπείας

Στην ανοιχτή μελέτη για τη γκαλκανεζουμάμπη συμμετείχαν ασθενείς με επεισοδιακή και χρόνια ημικρανία για 12 μήνες. Οι ασθενείς που συμμετείχαν δεν είχαν προηγούμενη έκθεση σε γκαλκανεζουμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο αντίσωμα κατά του CGRP και ήταν μια ξεχωριστή ομάδα από εκείνους που συμμετείχαν στις μελέτες EVOLVE και REGAIN. Μετά από 12 μήνες ανοιχτής θεραπείας, η μείωση από την αρχική τιμή των ημερών ημικρανίας ανά μήνα ήταν 5,6 και 6,5 ημέρες για τους ασθενείς που έκαναν χρήση γκαλκανεζουμάμπης 120mg και 240mg,

αντίστοιχα. Περισσότεροι από το 65% των ασθενών που έλαβαν γκαλκανεζουμάμπη είχαν απόκριση >50% σε αυτή τη μελέτη. Το 44% είχε απόκριση >75%, ενώ παρατηρήθηκε 100% απόκριση στο 21% των ασθενών. Αυτές οι τιμές είναι παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν στις βραχυπρόθεσμες μελέτες.

Τα αποτελέσματα που σχετίζονται με τον ασθενή σημείωσαν βελτίωση από τις αρχικές τιμές και για τις δύο ομάδες γκαλκανεζουμάμπης. Στη συνολική βαθμολογία MIDAS σημειώθηκαν μέσες μειώσεις -33,6 και -32,7 για τις δόσεις 120mg και 240mg αντίστοιχα [23]. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στην ανοιχτή θεραπεία ήταν παρόμοιες με αυτές των μελετών EVOLVE και REGAIN. Στη μελέτη δεν αναφέρθηκαν θάνατοι και ανεπιθύμητα συμβάντα του καρδιαγγειακού συστήματος. Οι πιο συχνές αντιδράσεις ήταν πόνος στο σημείο της ένεσης και ρινοφαρυγγίτιδα, όπως και περιστατικά που σχετίζονται με την ένεση (πίνακας 11).

Στη θεραπεία με τη γκαλκανεζουμάμπη έχουν αναφερθεί σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, όπως αναφυλαξία, αγγειοοίδημα και κνίδωση. Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας μπορεί να εμφανιστούν από την πρώτη μέρα χορήγησης γκαλκανεζουμάμπης ή μπορεί να έχουν καθυστερημένη έναρξη.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα δεδομένα από τις μελέτες της γκαλκανεζουμάμπης δείχνουν ότι το φάρμακο είναι αποτελεσματικό σε ασθενείς με επεισοδιακή ή χρόνια ημικρανία, με βελτιώσεις στις ημέρες πονοκεφάλου ημικρανίας ανά μήνα. Τα μακροπρόθεσμα δεδομένα δείχνουν σταθερή αποτελεσματικότητα έως και 12 μήνες και για τις δύο δοσολογίες 120mg και 240mg.

Τα συνολικά αποτελέσματα από όλες τις μελέτες που διερεύνησαν τη διατήρηση της απόκρισης των ασθενών στην γκαλκανεζουμάμπη έναντι του εικονικού φαρμάκου, απέδειξαν την ασφάλεια και την ανεκτικότητα του φαρμάκου έως και 12 μήνες.

Στους πιο συχνά αναφερόμενους λόγους διακοπής μιας προληπτικής φαρμακευτικής αγωγής είναι οι παρενέργειες και η έλλειψη αποτελεσματικότητας της αγωγής. Λαμβάνοντας υπόψη τον αντίκτυπο που έχουν οι παρενέργειες στη μακροχρόνια χρήση προληπτικών φαρμάκων, ένα σημαντικό σημείο για την αξιολόγηση της γκαλκανεζουμάμπης, είναι ότι η διακοπή της θεραπείας που οφείλεται στις ανεπιθύμητες ενέργειες δεν ήταν συχνή στις μελέτες φάσης III και τα ποσοστά ολοκλήρωσης της μελέτης ήταν υψηλά.

Τα άτομα με ημικρανία, έχουν μειωμένη λειτουργικότητα λόγω της επίδρασης των πονοκεφάλων στις καθημερινές τους δραστηριότητες συγκριτικά με τα υγιή άτομα. Η βαθμολογία MIDAS > 21/100

δείχνει ένα σοβαρό επίπεδο αναπηρίας και το αρχικό επίπεδο βαθμολογίας MIDAS σε όλες τις μελέτες για τη γκαλκανεζουμάμπη κυμάνθηκε από 30,9 έως 69,2 , που υποδηλώνει ένα ιδιαίτερα υψηλό επίπεδο αναπηρίας εξαιτίας της διαταραχής.

Η γκαλκανεζουμάμπη μείωσε το βαθμό αναπηρίας και βελτίωσε τη λειτουργικότητα στους ασθενείς με ημικρανία, όπως αποδεικνύεται από τις αλλαγές στη συνολική βαθμολογία MIDAS και MSQ. Αυτά τα αποτελέσματα είναι παρόμοια με τα αποτελέσματα άλλων μελετών για την προληπτική θεραπεία στους ασθενείς με ημικρανία [23].

Η γκαλκανεζουμάμπη είναι το μοναδικό από τα τέσσερα αντι-CGRP μονοκλωνικά αντισώματα, το οποίο σε μελέτη για την επεισοδιακή αθροιστική κεφαλαλγία, έδειξε αποτελεσματική δράση σημαντικά μεγαλύτερη από το εικονικό φάρμακο.

2.3.2. Φρεμανεζουμάμπη (Fremanezumab)

Η φρεμανεζουμάμπη έχει εγκριθεί για την προληπτική θεραπεία της ημικρανίας στους ενήλικες. Δεσμεύει εκλεκτικά το πρόσδεμα CGRP αποκλείοντας και τις δύο ισομορφές, α και β-CGRP από τη σύνδεσή τους στον CGRP-υποδοχέα.

Η φρεμανεζουμάμπη είναι ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG2Δα με μοριακό βάρος ≈148 kDa, που περιέχει >95% αλληλουχίες ανθρώπινης πρωτεΐνης. Παράγεται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε κύτταρα ωοθηκών κινέζικου χάμστερ. Η μετάλλαξη 2Δα του IgG2 αφαιρεί την κυτταροτοξική δραστηριότητα, αυξάνει τη συγγένεια δέσμησης, διατηρώντας τις επιθυμητές ιδιότητες όπως μακρά ημίσεια ζωή και μειωμένη ανοσογονικότητα [26].

Ο μηχανισμός δράσης της φρεμανεζουμάμπης, όπως και των άλλων μονοκλωνικών αντισωμάτων-CGRP βασίζεται στην αναστολή της δράσης του CGRP των περιφερικών τριδυμοαγγειακών νευρώνων. Σημεία δράσης της φρεμανεζουμάμπης είναι το τρίδυμο γάγγλιο και οι νευρώνες των μηνίγγων. Σε μελέτη που έγινε σε αρουραίους διαπιστώθηκε ότι η φρεμανεζουμάμπη αναστέλλει εκλεκτικά την ενεργοποίηση των περιφερικών ελαφρώς μυελιωμένων αδ-μηνιγγικών νευρώνων του τριδυμοαγγειακού συστήματος [10].

Η ενεργοποίηση των αδ-ινών πόνου των μηνίγγων οδηγεί στην ενεργοποίηση των τριδυμικών νευρώνων κεντρικά, μεταδίδοντας μέσω των αξονικών προεκτάσεών τους, ερεθιστικά σήματα προς περιοχές του ΚΝΣ, με αποτέλεσμα την αντίληψη του πόνου και των συμπτωμάτων της ημικρανίας. Αυτό συμπίπτει με προηγούμενες ανοσοϊστοχημικές μελέτες και μελέτες υβριδισμού που έδειξαν

ότι περίπου οι μισοί από τους νευρώνες στο τρίδυμο γάγγλιο εκφράζουν CGRP και ότι εντός του τρίδυμου γαγγλίου το CGRP εκφράζεται σε μη μυελωμένες C-ίνες. Δεδομένου ότι η ενεργοποίηση της τριδυμοαγγειακής οδού είναι κεντρική για τη διάδοση του πόνου της ημικρανίας, ο αποκλεισμός της σηματοδότησης CGRP με μονοκλωνικά αντισώματα όπως η φρεμανεζουμάμπη αναστέλλει αποτελεσματικά το τριδυμοαγγειακό μονοπάτι του πόνου, αποτρέποντας την ημικρανία [10].

Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μία υποδόρια ένεση (225mg, 675mg ή 900mg) είχαν διάμεσο χρόνο έως τις μέγιστες συγκεντρώσεις 5-7 ημέρες. Η συγκέντρωση σταθερής κατάστασης επιτεύχθηκε περίπου 168 ημέρες μετά την χορήγηση 225mg μηνιαίως και 675mg ανά τρίμηνο. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της φρεμανεζουμάμπης μετά από υποδόρια χορήγηση 225mg και 900mg σε υγιή άτομα είναι 55% έως 66%. Ο όγκος κατανομής για έναν τυπικό ασθενή είναι 3,6 l. Η κάθαρση είναι 0,09 l/ημέρα και ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι ≈30 ημέρες.

Όπως και τα άλλα μονοκλωνικά αντισώματα, η φρεμανεζουμάμπη αποδομείται με ενζυματική πρωτεόλυση σε μικρά πεπτιδία και αμινοξέα. Τα σχηματιζόμενα μικρά πεπτιδία και αμινοξέα μπορούν να επαναχρησιμοποιηθούν από τον οργανισμό για τη σύνθεση πρωτεϊνών ή απεκκρίνονται μέσω των νεφρών.

Δεδομένου ότι δεν μεταβολίζονται από τα ένζυμα του κυτοχρώματος CYP450, δεν παράγουν τοξικούς μεταβολίτες, ο κίνδυνος ηπατοτοξικότητας είναι χαμηλός και δεν αλληλεπιδρούν με φάρμακα που είναι επαγωγείς, αναστολείς ή υποστρώματα αυτών των ενζύμων.

Σε ανάλυση φαρμακοκινητικής 2287 ατόμων δεν σημειώθηκε καμία επίδραση ηλικίας, φυλής, φύλου ή σωματικού βάρους στη φαρμακοκινητική της φρεμανεζουμάμπης. Η ταυτόχρονη χορήγηση φαρμάκων για την ημικρανία όπως αναλγητικά, εργοταμίνες ή τριπτάνες δεν είχαν αρνητικές επιπτώσεις στην αποτελεσματικότητα της φρεμανεζουμάμπης [26].

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Η φρεμανεζουμάμπη αξιολογήθηκε σε 13 κλινικές δοκιμές, 8 σε υγιείς εθελοντές και 5 σε ασθενείς που διαγνώστηκαν με ημικρανία σύμφωνα με τη Διεθνή Ταξινόμηση Διαταραχών Πονοκεφάλου (ICHD-3β). Συνολικά 2768 ασθενείς έχουν εκτεθεί σε τουλάχιστον μία δόση του φαρμάκου στις μελέτες για την ημικρανία.

ΔΟΚΙΜΕΣ ΦΑΣΗΣ II

Δύο κλινικές δοκιμές διάρκειας 12 εβδομάδων, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα δύο δόσεων φρεμανεζουμάμπης για την προληπτική θεραπεία της χρόνιας ή της υψηλής συχνότητας επεισοδιακής ημικρανίας, με 8–14 ημέρες κεφαλαλγίας ανά μήνα, εκ των οποίων ≥ 8 μέρες με ημικρανία, σε ασθενείς ηλικίας 18–65 ετών [27,28]. Στη δοκιμή για τη χρόνια ημικρανία, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1:1:1 για να λάβουν 675/225mg (n = 88), 900mg (n = 87) ή εικονικό φάρμακο (n = 89), σε τέσσερις υποδόριες ενέσεις κάθε 4 εβδομάδες για περίοδο θεραπείας 12 εβδομάδων. Το κύριο καταληκτικό σημείο που μελετήθηκε ήταν η μέση αλλαγή από την αρχική τιμή των ωρών κεφαλαλγίας οποιασδήποτε σοβαρότητας την 9^η-12^η εβδομάδα. Οι μέσες μειώσεις που σημειώθηκαν, ήταν για τη δοσολογία των 675/225mg: -22,7 ώρες και για τη δοσολογία των 900mg: -30,4 ώρες. Θεραπείας. Βελτιώσεις παρατηρήθηκαν και σε διάφορα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία της μελέτης.

Στη δοκιμή για την επεισοδιακή ημικρανία υψηλής συχνότητας, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1:1:1 για να λάβουν 675mg (n= 97), 225mg (n = 96) ή εικονικό φάρμακο (n = 104), σε τέσσερις υποδόριες ενέσεις κάθε 4 εβδομάδες για περίοδο θεραπείας 12 εβδομάδων. Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η αλλαγή του μέσου αριθμού ημερών ημικρανίας από την αρχική τιμή. Κατά τη διάρκεια της 9^{ης}-12^{ης} εβδομάδας οι μέσες μειώσεις που σημειώθηκαν για τη δοσολογία των 675mg ήταν -2,6 ημέρες και για τη δοσολογία των 225mg ήταν -2,8 ημέρες. Τα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν στις πρώτες 4 εβδομάδες θεραπείας. Βελτιώσεις παρατηρήθηκαν επίσης σε διάφορα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία [26].

Πίνακας 12. CM: *chronic migraine*, χρόνια ημικρανία. EM: *episodic migraine*, επεισοδιακή ημικρανία.

ΜΕΛΕΤΗ	ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ	ΑΡΧΙΚΟ ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΟ ΣΗΜΕΙΟ
Φάσης II, EM υψηλής συχνότητας Bigal et al. [28]	placebo φρεμανεζουμάμπη 225/225/225 mg 675/675/675 mg	Μέση αλλαγή από την αρχική τιμή στον αριθμό ωρών πονοκεφάλου οποιασδήποτε σοβαρότητας κατά τον 3 ^ο μήνα θεραπείας
Φάσης III HALO CM Silberstein et al. [29]	placebo φρεμανεζουμάμπη 675/pbo/pbo 675/225/225	Μέση αλλαγή από την αρχική τιμή στον μηνιαίο αριθμό ημερών πονοκεφάλου τουλάχιστον μέτριας σοβαρότητας στις 12 εβδομάδες θεραπείας
Φάσης III HALO EM Dodick et al. [30]	placebo φρεμανεζουμάμπη 675/pbo/pbo 225/225/225	Μέση αλλαγή από την αρχική τιμή στον μηνιαίο αριθμό ημερών ημικρανίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας 12 εβδομάδων

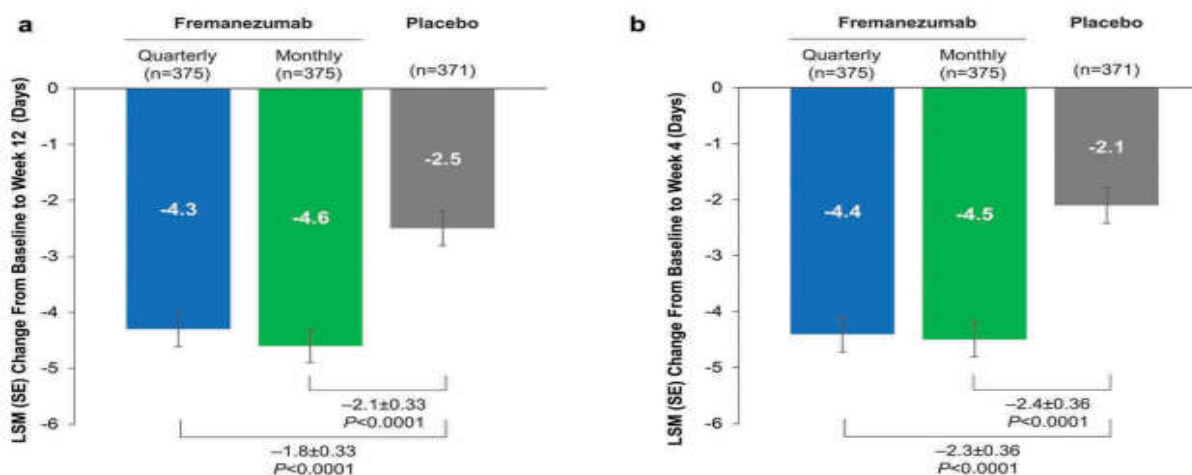
ΔΟΚΙΜΕΣ ΦΑΣΗΣ ΙΙΙ "HALO"

Δύο κλινικές δοκιμές φάσης ΙΙΙ ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα της φρεμανεζουμάμπης στην προληπτική θεραπεία ασθενών ηλικίας 18–70 ετών, με χρόνια ή επεισοδιακή ημικρανία [29,30].

Η ταυτόχρονη δοκιμή "HALO" χρόνιας και επεισοδιακής ημικρανίας είχε καινοτόμα σχεδιαστικά στοιχεία, ώστε να αντικατοπτρίζουν την πραγματική κλινική εμπειρία στους ασθενείς, οι οποίοι μπορεί να μεταπίπτουν μεταξύ επεισοδιακής και χρόνιας κατάστασης της διαταραχής.

Η δοκιμή "HALO" για την χρόνια ημικρανία περιελάμβανε ασθενείς με ≥ 15 ημέρες κεφαλαλγίας ανά μήνα εκ των οποίων ≥ 8 ημέρες ημικρανίας. Το 21% των ασθενών έκανε χρήση προληπτικού φαρμάκου για την ημικρανία. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1:1:1 για να λάβουν υποδόρια φρεμανεζουμάμπη κάθε τρεις μήνες ($n = 376$, 675mg κατά την έναρξη, εικονικό φάρμακο την 4^η και 8^η εβδομάδα), κάθε μήνα ($n = 379$, 675mg κατά την έναρξη, 225mg την 4^η και 8^η εβδομάδα), ή εικονικό φάρμακο ($n = 375$) για διάστημα θεραπείας 12 εβδομάδων.

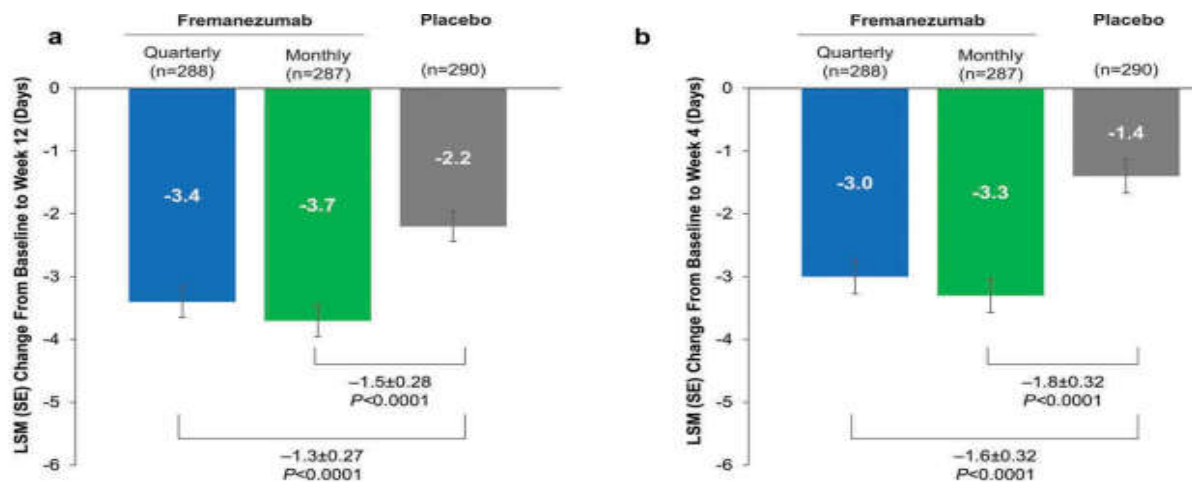
Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η μέση μηνιαία αλλαγή του αριθμού των πονοκεφάλων τουλάχιστον μέτριας βαρύτητας από την αρχική τιμή. Η χρήση της φρεμανεζουμάμπης σημείωσε σημαντικές μειώσεις σε αυτές τις τιμές (εικόνα 27).



Εικόνα 27. Μελέτη "HALO" της φρεμανεζουμάμπης για τη χρόνια ημικρανία.

Τα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν από τις πρώτες 4 εβδομάδες, με σημαντική διαφορά σε σχέση με το εικονικό φάρμακο από την πρώτη ημέρα της θεραπείας. Οι περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν φρεμανεζουμάμπη είχαν μείωση τουλάχιστον 50% στο μέσο όρο ημερών ημικρανίας ανά μήνα συγκριτικά με εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο [26].

Μειώσεις παρατηρήθηκαν επίσης στις ημέρες χρήσης οξείας φαρμακευτικής αγωγής για τον πονοκέφαλο, καθώς και στην αναπηρία, όπως μετράται από την Δοκιμασία Αντίκτυπου Κεφαλαλγίας (HIT6). Σημαντική υποχώρηση παρατηρήθηκε και στα συμπτώματα που σχετίζονται με την ημικρανία. [26].



Εικόνα 28. Μελέτη "HALO" της φρεμανεζουμάμπης για την επεισοδιακή ημικρανία.

Η δοκιμή "HALO" για την επεισοδιακή ημικρανία περιελάμβανε ασθενείς με 6–14 ημέρες κεφαλαλγίας ανά μήνα, εκ των οποίων ≥ 4 ημέρες ημικρανίας. Το 21% των ασθενών έκανε χρήση προληπτικής θεραπείας για την ημικρανία [26]. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1:1:1 για να λάβουν υποδόρια φρεμανεζουμάμπη ανά τρίμηνο (n = 291, 675mg στην έναρξη, εικονικό φάρμακο στην 4^η και 8^η εβδομάδα), κάθε μήνα (n = 290, 225mg κατά την έναρξη, την 4^η και 8^η εβδομάδα) ή εικονικό φάρμακο (n = 294) για 12 εβδομάδες θεραπείας.

Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η αλλαγή του μέσου αριθμού ημικρανιών ανά μήνα. Η χρήση της φρεμανεζουμάμπης σημείωσε σημαντική μείωση στις τιμές αυτές κατά τη διάρκεια της θεραπείας (εικόνα 28a). Τα αποτελέσματα της θεραπείας παρατηρήθηκαν κατά τις πρώτες 4 εβδομάδες (εικόνα 28b). Οι περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν φρεμανεζουμάμπη είχαν μείωση τουλάχιστον 50% στις ημέρες ημικρανίας ανά μήνα συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο [26]. Μειώσεις παρατηρήθηκαν επίσης στη χρήση ειδικών φαρμάκων για την ημικρανία και στον αριθμό των ημερών ημικρανίας σε ασθενείς που δεν έκαναν ταυτόχρονη χρήση προληπτικών φαρμάκων για ημικρανία.

Βελτίωση σημειώθηκε στην αναπηρία, όπως μετράται από την Αξιολόγηση Αναπηρίας της Ημικρανίας (MIDAS) και στα συμπτώματα που σχετίζονται με τη διαταραχή.

ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑ ΜΕΛΕΤΗ "HALO"

Στη μακροχρόνια δοκιμή, διάρκειας 52 εβδομάδων, συμπεριλήφθησαν οι ασθενείς που ολοκλήρωσαν τις δοκιμές φάσης III, καθώς και 312 νέοι ασθενείς. Συνολικά συμμετείχαν 1110 ασθενείς με χρόνια ημικρανία και 780 ασθενείς με επεισοδιακή. Κατά τη διάρκεια του 12^{ου} μήνα θεραπείας, συνέχισαν να παρατηρούνται μειώσεις στις ημέρες πονοκεφάλου τουλάχιστον μέτριας σοβαρότητας και στον αριθμό ημερών ημικρανίας ανά μήνα [26].

Πίνακας 13. Αποτελέσματα της μελέτης HALO της φρεμανεζουμάμπης σε ασθενείς με πολυπλοκότητα νόσου. Μεταβολή από τις αρχικές τιμές MMD και MHD μετά από μηνιαία και τριμηνιαία χορήγηση φρεμανεζουμάμπης και χορήγηση εικονικού φαρμάκου. CM: χρόνια ημικρανία. EM: επεισοδιακή ημικρανία. MMD: ημέρες ημικρανίας ανά μήνα. MHD: μέρες πονοκεφάλου τουλάχιστον μέτριας σοβαρότητας ανά μήνα.

	φρεμανεζουμάμπη μηνιαία χορήγηση	φρεμανεζουμάμπη τριμηνιαία χορήγηση	εικονικό φάρμακο
MHD με προηγούμενη χρήση τοπιραμάτης, CM	-4,4	-4,7	-1,7
MMD με προηγούμενη χρήση τοπιραμάτης, EM	-3,0	-3,0	-0,7
MHD με υπερβολική χρήση φαρμάκων, CM	-5,2	-4,7	-2,5
MHD με ταυτόχρονη χρήση προληπτικών φαρμάκων σε CM	-4,5	–	-2,5
MHD σε CM και κατάθλιψη	-5,6	-5,4	–
MMD σε CM και κατάθλιψη	-5,9	-5,8	-2,3

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας 12 εβδομάδων στους ασθενείς με χρόνια ημικρανία και προηγούμενη χρήση τοπιραμάτης, η χρήση φρεμανεζουμάμπης μείωσε σημαντικά τον αριθμό των ημερών πονοκεφάλου ανά μήνα (πίνακας 13). Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και με τη μηνιαία χορήγηση φρεμανεζουμάμπης σε ασθενείς με χρόνια ημικρανία και προηγούμενη χρήση βοτουλινικής τοξίνης A. Στους ασθενείς με επεισοδιακή ημικρανία με προηγούμενη χρήση τοπιραμάτης, η φρεμανεζουμάμπη μείωσε σημαντικά τον αριθμό ημερών ημικρανίας από την αρχική τιμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας 12 εβδομάδων.

Η μηνιαία χορήγηση φρεμανεζουμάμπης ήταν αποτελεσματική στους ασθενείς με χρόνια ημικρανία που χρησιμοποιούσαν ταυτόχρονα προληπτικά φάρμακα, με βάση την αλλαγή στις

ημέρες πονοκεφάλου τουλάχιστον μέτριας σοβαρότητας από την αρχική τιμή. Η χρήση φρεμανεζουμάμπης ήταν επίσης αποτελεσματική στους ασθενείς με χρόνια ημικρανία που έκαναν υπερβολική χρήση φαρμάκων κατά την έναρξη, με βάση την μεταβολή που παρατηρήθηκε στις ημέρες κεφαλαλγίας. Η αποτελεσματικότητα της φρεμανεζουμάμπης παρατηρήθηκε στους ασθενείς με χρόνια ημικρανία και συννοσηρότητα κατάθλιψης, με βάση την μεταβολή που σημειώθηκε στις ημέρες κεφαλαλγίας τουλάχιστον μέτριας σοβαρότητας και στις ημέρες ημικρανίας σε σχέση με τις αρχικές τιμές.

ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΚΑΙ ΑΝΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Με βάση τα συγκεντρωτικά δεδομένα από 2563 ασθενείς που πήραν μέρος στις ομαδικές αναλύσεις ασφάλειας, αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στο 48-69% των ασθενών, οι περισσότερες από τις οποίες ήταν ήπιες ή μέτριας σοβαρότητας [26]. Σπάνια παρατηρήθηκε διακοπή της θεραπείας λόγω σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών και συμβάντων. Οι πιο συχνές αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ο πόνος και το ερύθημα στο σημείο της ένεσης (πίνακας 14). Τα ποσοστά αντιδράσεων στο σημείο της ένεσης ήταν υψηλότερα στις μελέτες φάσης III από ότι στις μελέτες φάσης II.

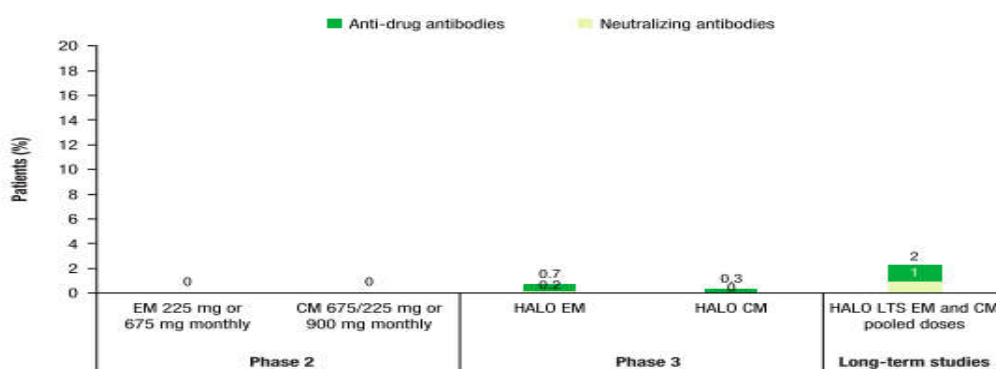
Πίνακας 14. *Ανεπιθύμητες ενέργειες της φρεμανεζουμάμπης*

	ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΗ ΕΝΕΡΓΕΙΑ	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας: εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση και οίδημα	Όχι συχνές
Γενικές διαταραχές της οδού χορήγησης	Πόνος, σκλήρυνση στο σημείο της ένεσης	Πολύ συχνές
	Ερύθημα, κνησμός στο σημείο της ένεσης	Συχνές
	Εξάνθημα στο σημείο της ένεσης	Όχι συχνές

Σπάνια εμφανίστηκαν καρδιαγγειακά επεισόδια με παρόμοια συχνότητα σε όλες τις ομάδες. Τα πιο συνηθισμένα συμβάντα ήταν ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών, αυξημένη αρτηριακή πίεση και αυξημένος καρδιακός ρυθμός. Δύο ασθενείς που έλαβαν φρεμανεζουμάμπη εμφάνισαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες υπερτασικής κρίσης. Και οι δύο είχαν ιστορικό υπέρτασης και έπαιρναν αντιυπερτασικά φάρμακα κατά τη στιγμή της εκδήλωσης. Όλα τα καρδιαγγειακά συμβάντα που αξιολογήθηκαν από τους ερευνητές δεν σχετίστηκαν με τη χρήση της φρεμανεζουμάμπης και επιλύθηκαν μετά από κατάλληλη θεραπεία.

ΑΝΟΣΟΓΟΝΙΚΟΤΗΤΑ

Το ποσοστό των ατόμων που ανέπτυξε αντισώματα ήταν 0,4%, εκ των οποίων μόνο ένας ασθενής ανέπτυξε αντισώματα εξουδετέρωσης κατά της φρεμανεζουμάμπης (εικόνα 29). Η ανάπτυξη των αντισωμάτων κατά της φρεμανεζουμάμπης δεν είχε σημαντικές συνέπειες στην ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου. Δεν αναφέρθηκαν συμβάντα αναφυλαξίας ή σοβαρής υπερευαισθησίας στο φάρμακο της μελέτης. Η ασφάλεια και η ανεκτικότητα διατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια των 52 εβδομάδων της μακροχρόνιας μελέτης.



Εικόνα 29. Ανάπτυξη ADA στις κλινικές δοκιμές της φρεμανεζουμάμπης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σε όλες τις δοκιμές φάσης II και III ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με χρόνια και επεισοδιακή ημικρανία η φρεμανεζουμάμπη έδειξε αποτελεσματικότητα. Τόσο η τριμηνιαία, όσο και η μηνιαία δόση ικανοποίησαν όλα τα αρχικά και τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας. Οι αναλύσεις έδειξαν ότι οι ασθενείς με προηγούμενη χρήση τοπιραμάτης ή βοτουλινικής τοξίνης A, άτομα με συννοσηρότητα κατάθλιψης ή άτομα με υπερβολική χρήση φαρμάκων κατά την έναρξη μπορούν να επωφεληθούν από τη θεραπεία με φρεμανεζουμάμπη. Ο τίτλος των εξουδετερωτικών αντισωμάτων κατά του μονοκλωνικού αντισώματος ήταν εξαιρετικά χαμηλός.

Στη μελέτη της μακροχρόνιας θεραπείας οι ασθενείς με ημικρανία συνέχισαν να παρουσιάζουν βελτίωση στις ημέρες ημικρανίας και στις ημέρες πονοκεφάλου. Το προφίλ ασφάλειας και αποτελεσματικότητας, σε συνδυασμό με την ευελιξία της μηνιαίας ή τριμηνιαίας χορήγησης αποτελούν σημαντικά πλεονεκτήματα για την προσαρμογή των ασθενών στη θεραπεία με τη φρεμανεζουμάμπη.

Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες και παρακολούθηση πριν από οποιαδήποτε οριστικά συμπεράσματα σχετικά με το μακροπρόθεσμο προφίλ ασφάλειας της φρεμανεζουμάμπης. Ασθενείς με σοβαρή καρδιαγγειακή και εγκεφαλοαγγειακή νόσο αποκλείστηκαν από τις δοκιμές. Ωστόσο, στις μελέτες που πραγματοποιήθηκαν δεν παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση των καρδιαγγειακών συμβάντων.

Η ασφάλεια, η ανεκτικότητα και η αποτελεσματικότητα της φρεμανεζουμάμπης έχουν επικυρωθεί σε όλες τις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές φάσης II και III στους ενήλικες με επεισοδιακή και χρόνια ημικρανία. Ωστόσο, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες προκειμένου να αποσαφηνιστεί:

- η φαρμακοδυναμική του φαρμάκου,
- οι μακροπρόθεσμοι κίνδυνοι ειδικά για το καρδιαγγειακό σύστημα με τη μακροχρόνια χορήγηση των μονοκλωνικών αντισωμάτων αντι-CGRP,
- η δράση των εξουδετερωτικών αντισωμάτων στη μακροχρόνια αποτελεσματικότητα της θεραπείας.

2.3.3. Επτινεζουμάμπη (Eptinezoumab)

Η επτινεζουμάμπη είναι ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1 με μοριακό βάρος ≈143Kd. Συνδέεται με το πρόσδεμα CGRP και εμποδίζει τη δέσμευσή του στον ενδογενή υποδοχέα του. Στις ΗΠΑ έχει εγκριθεί για την προληπτική θεραπεία της ημικρανίας σε ενήλικες τον Φεβρουάριο 2020.

Η συνιστώμενη δοσολογία της επτινεζουμάμπης είναι 100mg με ενδοφλέβια έγχυση κάθε τρεις μήνες. Κάποιοι ασθενείς μπορεί να επωφεληθούν από τη δόση των 300mg κάθε τρεις μήνες.

Παράγεται σε κύτταρα ζυμομύκητα *richia pastoris* με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA. Η επτινεζουμάμπη συνδέεται ισχυρά με το α-CGRP με υψηλή συγγένεια δέσμευσης, εμποδίζοντας την ενεργοποίηση του CGRP-υποδοχέα. Η ταχύτατη σύνδεσή του στο πρόσδεμα CGRP και η αργή αποδέσμευσή του από το πεπτίδιο εξηγούν τη γρήγορη έναρξη δράσης του και τη μακροχρόνια κλινική δραστηριότητά του [31].

Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Σε ανάλυση φαρμακοκινητικής 2123 υγιών και ασθενών ατόμων με επεισοδιακή ή χρόνια ημικρανία, διαπιστώθηκε ότι ενιαία δόση 10-1000mg επτινεζουμάμπης παρουσιάζει γραμμική φαρμακοκινητική. Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα μετά από ενδοφλέβια έγχυση επιτεύχθηκε μετά 30'-1 ώρα ($C_{max} \approx 6$ μέρες μετά από υποδόρια χορήγηση). Είναι το μοναδικό από τα μονοκλωνικά αντισώματα που χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση. Η συγκέντρωση σταθερής κατάστασης (steady-state) επιτυγχάνεται μετά την πρώτη δόση, με μία ενιαία δόση κάθε 3 μήνες. Ο φαινομενικός όγκος κατανομής της επτινεζουμάμπης είναι $\approx 3,7$ l, η φαινομενική κάθαρση είναι 0,0062 l/h και ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι ≈ 27 ημέρες.

Σε ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού, η ηλικία, η φυλή, το φύλο και το σωματικό βάρος δεν επηρέασαν τη φαρμακοκινητική της επτινεζουμάμπης. Η νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια δεν αναμένεται να έχουν σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της επτινεζουμάμπης. Η επτινεζουμάμπη δεν μεταβολίζεται από ένζυμα CYP450, ως εκ τούτου είναι απίθανο να αλληλεπιδράσει με φάρμακα που είναι υποστρώματα, επαγωγείς ή αναστολείς αυτών των ενζύμων. Κατά τη χορήγηση ενιαίας ενδοφλέβιας δόσης επτινεζουμάμπης 300mg και ταυτόχρονη υποδόρια χορήγηση σουματριπτάνης 6mg, δεν επηρεάστηκε η φαρμακοκινητική των δύο φαρμάκων [31].

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ ΤΗΣ ΕΠΤΙΝΕΖΟΥΜΑΜΠΗΣ

ΜΕΛΕΤΕΣ ΦΑΣΗΣ II

Τυχαιοποιημένη δοκιμαστική μελέτη φάσης II ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, σε 163 ασθενείς ηλικίας 18–55 ετών με επεισοδιακή ημικρανία παρείχε αρχικά στοιχεία για την αποτελεσματικότητα της επτινεζουμάμπης. Μια ενιαία δόση επτινεζουμάμπης 100mg μείωσε σημαντικά τον αριθμό ημερών ημικρανίας από την 5^η έως την 8^η εβδομάδα σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.

Τυχαιοποιημένη δοκιμή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, σε ασθενείς με χρόνια ημικρανία καθόρισε τις δόσεις της επτινεζουμάμπης 100mg και 300mg, ως τις βέλτιστες δόσεις για περαιτέρω αξιολόγηση σε μελέτες φάσης III. Ασθενείς, ηλικίας 18–55 ετών, που είχαν έναρξη ημικρανίας ≤ 35 ετών και ιστορικό χρόνιας ημικρανίας για ≥ 12 μήνες, έλαβαν μια ενιαία δόση επτινεζουμάμπης 10, 30, 100 ή 300mg ή εικονικό φάρμακο. Από την 1^η ως την 12^η εβδομάδα οι δόσεις 100mg και 300mg επτινεζουμάμπης έφτασαν το προκαθορισμένο επίπεδο απόκρισης 31% και 33% αντίστοιχα, έναντι 21% για το εικονικό φάρμακο, υποδεικνύοντας τη χρήση αυτών των δόσεων σε δοκιμές φάσης III.

ΜΕΛΕΤΕΣ ΦΑΣΗΣ ΙΙΙ

“PROMISE-1” και “PROMISE-2”

(Prevention Of Migraine via Intravenous Eptinezumab Safety and Efficacy)

Η μελέτη “PROMISE-1” ήταν μια τυχαιοποιημένη μελέτη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, που αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα της επτινεζουμάμπης σε ενήλικες ηλικίας 18–75 ετών με επεισοδιακή ημικρανία, που είχαν ιστορικό ημικρανίας για ≥ 12 μήνες με ≤ 14 ημέρες κεφαλαλγίας ανά μήνα, εκ των οποίων ≥ 4 ήταν ημέρες ημικρανίας.

Οι ασθενείς έλαβαν επτινεζουμάμπη 30, 100 ή 300mg ή εικονικό φάρμακο κάθε 3 μήνες για 12 μήνες θεραπείας. Κατά τη διάρκεια της μελέτης, οι ασθενείς μπορούσαν ταυτόχρονα να χρησιμοποιήσουν φάρμακα οξείας ημικρανίας, όπως τριπτάνες και παράγωγα εργοταμίνης.

Η επτινεζουμάμπη στις δόσεις των 100mg και 300mg μείωσε σημαντικά τις μέρες ημικρανίας ανά μηνά (MMD) κατά τη διάρκεια των 12 εβδομάδων σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (-3,9 και -4,3 αντίστοιχα σε σχέση με το εικονικό φάρμακο -3,2). Στην περίοδο από την 1^η έως την 4^η εβδομάδα, οι ομάδες της επτινεζουμάμπης 100mg και 300mg είχαν $\geq 75\%$ μείωση από την αρχική τιμή των MMD, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο [31].

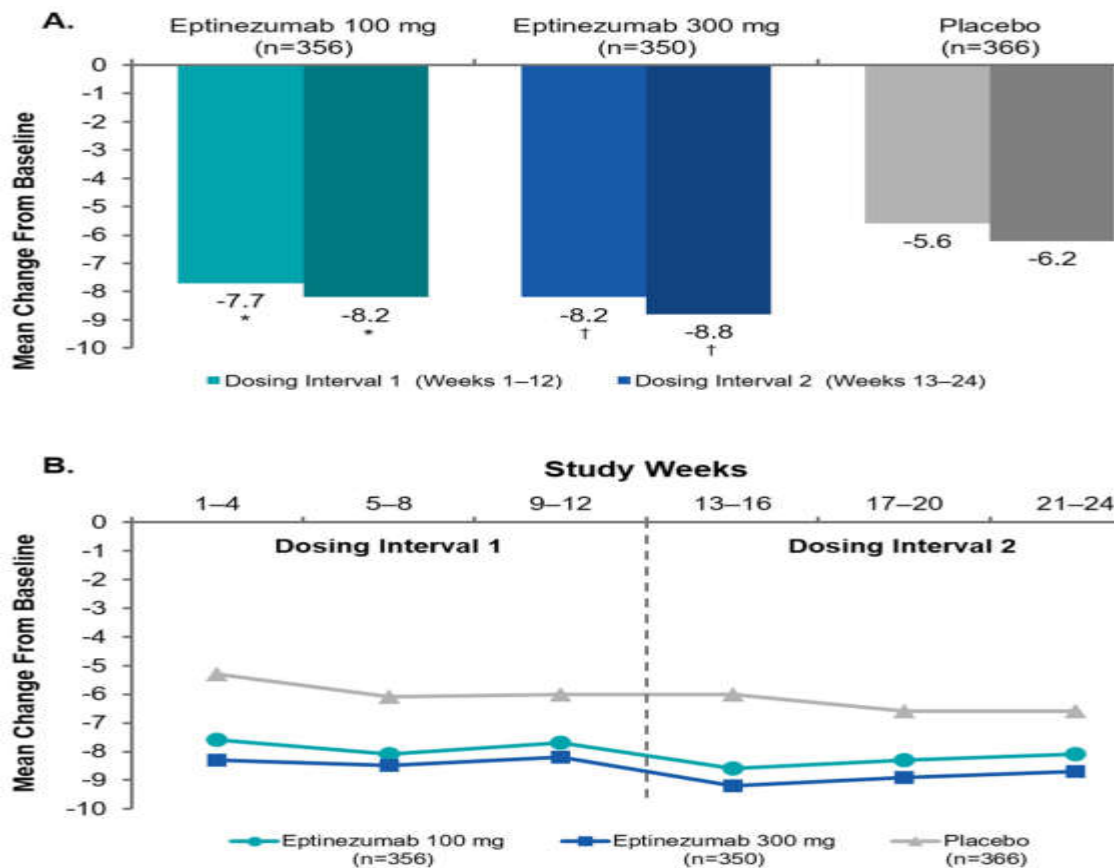
Η “PROMISE-2” αξιολόγησε τη συχνότητα της ημικρανίας σε ενήλικες, ηλικίας 18–65 ετών με ιστορικό χρόνιας ημικρανίας 15–26 ημέρες κεφαλαλγίας ανά μήνα, εκ των οποίων τουλάχιστον οι 8 ήταν ημέρες ημικρανίας. Στην τυχαιοποιημένη μελέτη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, 1072 ενήλικες με χρόνια ημικρανία έλαβαν επτινεζουμάμπη 100mg (n=356) ή 300mg (n=350) ή εικονικό φάρμακο (n=366) κατά την έναρξη και την 12^η εβδομάδα.

Οι ασθενείς συνέχισαν να λαμβάνουν ένα σταθερό σχήμα οξείας ημικρανίας ή προληπτικό φάρμακο για τον πονοκέφαλο εκτός από βοτουλινική τοξίνη Α. Στην περίοδο από την 1^η έως την 12^η εβδομάδα η επτινεζουμάμπη 100mg και 300mg μείωσε σημαντικά τις ημέρες ημικρανίας ανά μήνα, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (εικόνα 30) [31].

Κατά τη διάρκεια των 4 πρώτων εβδομάδων της θεραπείας, η λήψη 100mg και 300mg επτινεζουμάμπης μείωσε τον αριθμό ημερών ημικρανίας με συμπτώματα (ναυτία, έμετος, φωτοφοβία και φωνοφοβία). Οι ασθενείς είχαν όφελος από την θεραπεία περίπου μία εβδομάδα χωρίς ενοχλητικά συμπτώματα, σε σχέση με τους ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Επιπλέον, κατά την 4^η εβδομάδα στις ομάδες που χορηγήθηκαν 100mg και 300mg βελτιώθηκαν τα περισσότερα ενοχλητικά συμπτώματα όπως ευαισθησία στο φως, ναυτία, επιδείνωση του πόνου με

σωματική δραστηριότητα, συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (45% και 57% έναντι 29%).



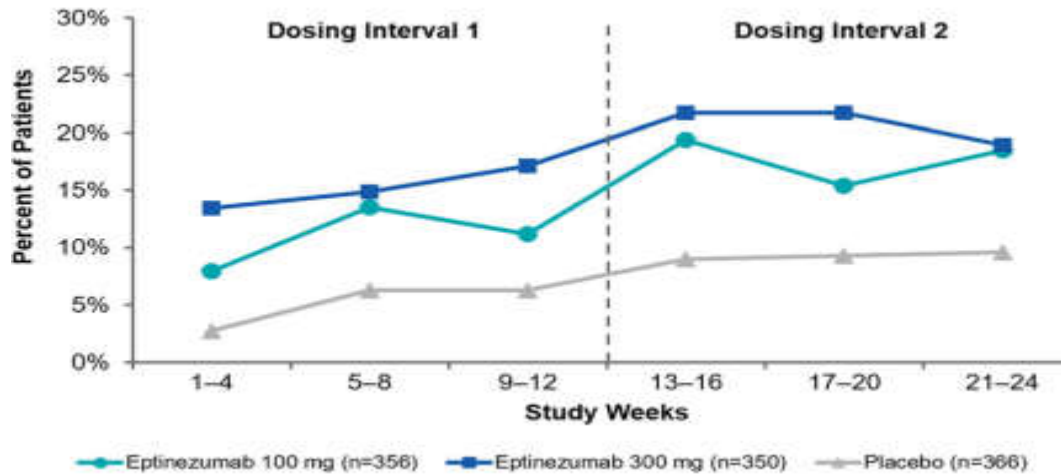
Εικόνα 30. "PROMISE-2", Μελέτη φάσης III της επτινεζουμάμπης για τη χρόνια ημικρανία.

Η χρήση επτινεζουμάμπης 100mg και 300mg είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερα ποσοστά ασθενών να σημειώσουν μείωση $\geq 50\%$ των MMD, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και στα δύο διαστήματα θεραπείας (εικόνα 32A). Κατά το πρώτο διάστημα θεραπείας 1^η-12^η εβδομάδα, τα ποσοστά απόκρισης $\geq 50\%$ ήταν σημαντικά υψηλότερα και για τις δύο δόσεις επτινεζουμάμπης και αυτό διατηρήθηκε και κατά το διάστημα θεραπείας 13^{ης}-24^{ης} εβδομάδας.

Περίπου το ένα τρίτο των ασθενών που τους χορηγήθηκε επτινεζουμάμπη (100mg 31,5%, 300mg 36,3%) είχαν $\geq 50\%$ απόκριση σε όλη τη διάρκεια θεραπείας από την 1^η ως την 24^η εβδομάδα, συγκριτικά με το 20,5% των ασθενών που πήρε εικονικό φάρμακο (εικόνα 32B). Το ποσοστό των ασθενών με μείωση $\geq 50\%$ στις MMD ήταν σταθερά υψηλότερο στις ομάδες θεραπείας της επτινεζουμάμπης 100mg και 300mg, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (εικόνα 32B).

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας των 12 εβδομάδων και οι δύο ομάδες της επτινεζουμάμπης, σημείωσαν μείωση στις ημέρες χρήσης φαρμάκου για οξεία ημικρανία, από την έναρξη έως τη 12^η

εβδομάδα, που ήταν μεγαλύτερη από τη μείωση που παρατηρήθηκε στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η διαφορά από το εικονικό φάρμακο ήταν -1,2 ημέρες για τη δόση των 100mg και -1,4 ημέρες για τη δόση των 300mg [32].

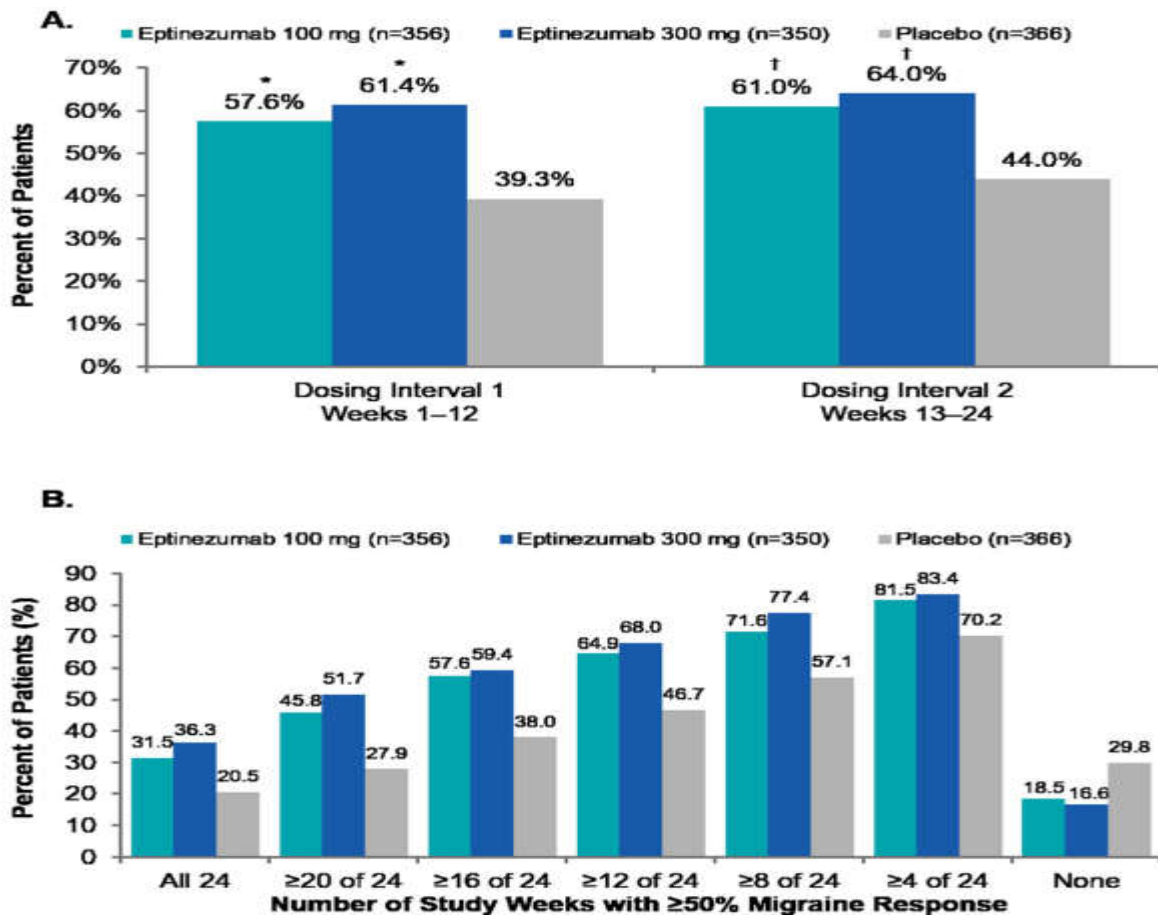


Εικόνα 31. Ποσοστό ασθενών με 100% απόκριση στη θεραπεία.

Το ποσοστό των ασθενών με 100% απόκριση στην θεραπεία κυμάνθηκε από 7,9% έως 19,4% για την επτινεζουμάμπη 100mg και 13,4% έως 21,7% για την επτινεζουμάμπη 300mg, σε σύγκριση με 2,7% έως 9,6% για το εικονικό φάρμακο (εικόνα 31).

Στην περίοδο θεραπείας από την 1^η έως την 12^η εβδομάδα, στην υποομάδα των ασθενών που πολύ συχνά ή πάντα παρουσίαζαν υψηλής έντασης πονοκέφαλο, η μελέτη έδειξε ότι η χρήση επτινεζουμάμπης 100mg ή 300mg μείωσε τη συχνότητα σοβαρών πονοκεφάλων και βελτίωσε την κατάσταση της νόσου, την ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία και την καθημερινή λειτουργικότητα, όπως αξιολογείται από τη δοκιμασία αντίκτυπου της κεφαλαλγίας (HIT-6). Η προληπτική δράση της επτινεζουμάμπης ήταν γρήγορη.

Περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς με επεισοδιακή ημικρανία στην "PROMISE-1" και χρόνια ημικρανία στην "PROMISE-2" είχαν σημαντική μείωση των ημερών ημικρανίας ανά μήνα, εντός των πρώτων 4 εβδομάδων θεραπείας. Τα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν ήδη από την πρώτη ημέρα, με το ποσοστό των ασθενών με ημικρανία μια ημέρα μετά τη θεραπεία να είναι σημαντικά χαμηλότερο στις ομάδες της επτινεζουμάμπης 100mg και 300mg, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Στην PROMISE-1 14,8% και 13,9% έναντι 22,5% και στην PROMISE-2 28,6% και 27,9% έναντι 42,3% αντίστοιχα.



Εικόνα 32. Ποσοστά απόκρισης στη θεραπεία με την επτινεζουμάμπη.

Επιπλέον, ένα μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν επτινεζουμάμπη 100mg ή 300mg από όσους έλαβαν το εικονικό φάρμακο εμφάνισαν μήνες χωρίς ημικρανία. Στην PROMISE-1, 63% και 64% έναντι 48% είχαν ≥ 1 μήνα χωρίς ημικρανία και στην PROMISE-2, 35% και 40% έναντι 22%. Το ποσοστό των ασθενών που δεν εμφάνισαν ημικρανία για ≥ 6 μη διαδοχικούς μήνες στην PROMISE-1 ήταν 18% και 25% έναντι 13% των ασθενών του εικονικού φαρμάκου. Στην PROMISE-2 το 19% των ασθενών στις ομάδες της επτινεζουμάμπης δεν εμφάνισαν ημικρανία για >6 μήνες, έναντι 10% των ασθενών του εικονικού φαρμάκου.

Στους ασθενείς με χρήση οξείας φαρμακευτικής αγωγής κατά την έναρξη, η μείωση στις ημέρες χρήσης φαρμάκων έως την 4^η εβδομάδα, ήταν -45% και -46% έναντι -29% στην PROMISE-1 και -44% και -47% έναντι -25% στην PROMISE-2 για τις ομάδες επτινεζουμάμπης 100mg, 300mg και εικονικού φαρμάκου αντίστοιχα.

Σε αναλύσεις υποομάδων στη μελέτη PROMISE-1 και -2, παρατηρήθηκε μια σταθερή επίδραση της επτινεζουμάμπης όσον αφορά τη μείωση των MMD από την αρχική τιμή, ανεξάρτητα από παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, η φυλή, η διάρκεια της διαταραχής και η ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικής αγωγής [32].

Στη δοκιμή ανοικτής θεραπείας "PREVAIL" κατά την φάση III, συμμετείχαν 128 ασθενείς με χρόνια ημικρανία ηλικίας 18–65 ετών, που είχαν ημικρανία σε ηλικία ≤ 50 ετών και ιστορικό ημικρανίας για ≥ 12 μήνες. Η μελέτη περιελάμβανε ένα αρχικό στάδιο με 4 εγχύσεις, σε απόσταση 12 εβδομάδων και ένα δεύτερο στάδιο θεραπείας με ≤ 4 εγχύσεις, σε απόσταση 12 εβδομάδων.

Η χρήση της επτινεζουμάμπης 300mg κάθε τρεις μήνες είχε ως αποτέλεσμα σημαντικές μειώσεις του πονοκεφάλου σε λειτουργικούς ασθενείς, που αξιολογήθηκαν από τη δοκιμασία αντίκτυπου της κεφαλαλγίας (HIT-6) και της ημικρανίας, που σχετίζονται με την εργασία και την κοινωνική δραστηριότητα. Τα οφέλη της επτινεζουμάμπης παρατηρήθηκαν στην πρώτη αξιολόγηση την 12^η εβδομάδα και διατηρήθηκαν έως την 52^η εβδομάδα της θεραπείας [32].

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Η επτινεζουμάμπη ήταν γενικά καλά ανεκτή σε ασθενείς με επεισοδιακή και χρόνια ημικρανία, σύμφωνα με τα δεδομένα της φάσης III. Η πιο κοινή ανεπιθύμητη ενέργεια με συχνότητα $>2\%$ της επτινεζουμάμπης 100mg, 300mg και του εικονικού φαρμάκου ήταν η ρινοφαρυγγίτιδα (6%, 8% και 6% αντίστοιχα) και οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας (1%, 2% και 0% αντίστοιχα). Το 2% των ασθενών διέκοψαν τη θεραπεία λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών στην ομαδοποιημένη ανάλυση.

Στη μελέτη PROMISE-1 εμφανίστηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στο 58-63% των ασθενών στις ομάδες θεραπείας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν στη θεραπεία ήταν ήπιας ή μέτριας σοβαρότητας. Οι πιο συχνές ήταν οι λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού και η ρινοφαρυγγίτιδα, με συχνότητα $>5\%$ και υψηλότερα από το εικονικό φάρμακο. Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίστηκαν με τη θεραπεία αναφέρθηκαν στο 13% των ασθενών, που έλαβαν επτινεζουμάμπη και στο 9% των ασθενών, που έλαβαν εικονικό φάρμακο, με τις πιο συχνές να είναι η ναυτία (2%) και η κόπωση (1%). Τα περιστατικά υπερευαισθησίας ήταν ήπιας ή μέτριας σοβαρότητας και αυτά που σχετίστηκαν με τη θεραπεία επιλύθηκαν την ίδια ημέρα.

Στη μελέτη PROMISE-2 το προφίλ ανεκτικότητας της επτινεζουμάμπης ήταν ανάλογο με το προφίλ της σε άλλες μελέτες. Οι πιο κοινές ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν ήταν ρινοφαρυγγίτιδα, λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος και κόπωση.

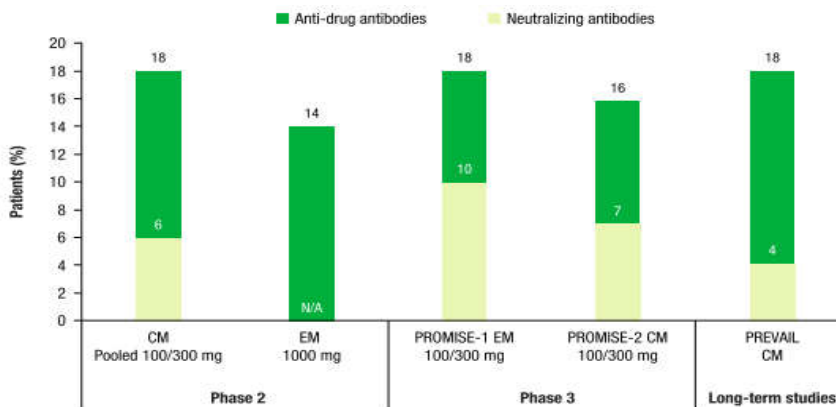
Η επτινεζουμάμπη ήταν γενικά καλά ανεκτή κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας δοκιμής "PREVAIL". Ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν στο 65% των ασθενών που έλαβαν επτινεζουμάμπη 300mg, με τις πιο κοινές να είναι ρινοφαρυγγίτιδα (13%), λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (7%), ιγμορίτιδα (6%) και γρίπη (6%). Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίστηκαν με τη θεραπεία ήταν ήπιας ή μέτριας σοβαρότητας. Σοβαρές παρενέργειες που σχετίστηκαν με τη θεραπεία εμφανίστηκαν στο 8% των ασθενών. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες

ενέργειες που σχετίστηκαν με τη θεραπεία ήταν υπερευαισθησία (4%) και κόπωση (3%). Το 6% των ασθενών διέκοψαν τη θεραπεία εξαιτίας της εμφάνισης σοβαρών παρενεργειών [31].

ΑΝΟΣΟΓΟΝΙΚΟΤΗΤΑ

Στη μελέτη PROMISE-1 το 18% των ασθενών που έλαβαν επτινεζουμάμπη, ανέπτυξαν αντισώματα κατά της επτινεζουμάμπης, στη μελέτη PROMISE-2 το 16% των ασθενών και στη μελέτη PREVAIL το 18% των ασθενών που έλαβαν επτινεζουμάμπη, ανέπτυξαν αντισώματα κατά της επτινεζουμάμπης.

Παρόλο που τα δεδομένα είναι περιορισμένα, τα τρέχοντα στοιχεία δεν υποδεικνύουν την επίδραση των αντισωμάτων κατά της επτινεζουμάμπης, στην ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας [15].



Εικόνα 33.

Ανάπτυξη ADA στις μελέτες της επτινεζουμάμπης.

3. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ανάπτυξη νέων φαρμάκων για τη θεραπεία της ημικρανίας με εξειδικευμένη δράση στο μηχανισμό της νόσου, με ευνοϊκότερο προφίλ αποτελεσματικότητας και ανεκτικότητας και λιγότερων παρενεργειών ανοίγει νέους ορίζοντες στη θεραπεία της ασθένειας.

Τα μονοκλωνικά αντισώματα κατά του προσδέτη CGRP και του CGRP-υποδοχέα είναι η πρώτη διαθέσιμη προληπτική θεραπεία για την ημικρανία, η οποία στρέφεται κατά συγκεκριμένου στόχου στην παθοφυσιολογία της ημικρανίας.

Σύμφωνα με τις συστάσεις της Διεθνούς Εταιρείας Πονοκεφάλου, το κριτήριο στόχος της θεραπείας στην αντιμετώπιση της διαταραχής είναι το ποσοστό απόκρισης 50% στη θεραπεία. Το ποσοστό απόκρισης 50% περιγράφει το ποσοστό των ασθενών με ημικρανία, στους οποίους επιτυγχάνεται μείωση των ημερών ημικρανίας ανά μήνα κατά $\geq 50\%$ μετά από 3 μήνες θεραπείας.

Στις κλινικές δοκιμές που έγιναν, η θεραπεία με τα μονοκλωνικά αντισώματα κατά του προσδέτη CGRP και του υποδοχέα του, μείωσε σημαντικά τις ημέρες ημικρανίας στους ασθενείς με επεισοδιακή και χρόνια ημικρανία και η έναρξη της δράσης ήταν γρήγορη. Η αποτελεσματικότητα διατηρήθηκε και στις μακροπρόθεσμες μελέτες και η ποιότητα ζωής των ασθενών βελτιώθηκε σημαντικά. Ειδικότερα για τη χρόνια ημικρανία, ακόμη και μια μείωση μικρότερη από 50% των ημερών ημικρανίας ανά μήνα συνεπάγεται σημαντική κλινική βελτίωση και καλύτερευση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Στα ερωτηματολόγια που σχετίζονται με τον ασθενή καταγράφηκε μείωση της αναπηρίας και βελτίωση της λειτουργικότητας των ασθενών.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παρόμοιες με αυτές του εικονικού φαρμάκου. Οι περισσότερες ήταν χαμηλής ή μέτριας σοβαρότητας και οι συχνότερες ήταν η δυσκοιλιότητα και οι αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης. Το προφίλ ανοχής της θεραπείας ήταν υψηλό, με βάση τα χαμηλά ποσοστά διακοπής της θεραπείας, σε σύγκριση με τις προηγούμενες προληπτικές θεραπείες.

Κύριο πλεονέκτημα της θεραπείας με τα μονοκλωνικά αντισώματα στην αντιμετώπιση της ημικρανίας είναι η αποτελεσματικότητά τους σε ασθενείς που έχουν αποτύχει με προηγούμενες θεραπείες, λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας ή ανεκτικότητας.

Είναι επίσης αποτελεσματικά σε ασθενείς με υπερβολική χρήση φαρμάκων οξείας ημικρανίας και σε ασθενείς με κατάθλιψη ή άγχος, που είναι συχνές συννοσηρότητες της ημικρανίας. Έδειξαν παρόμοια αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με ή χωρίς ταυτόχρονη προληπτική αγωγή.

Δεδομένου ότι τα μονοκλωνικά αντισώματα κατά του CGRP δεν διεισδύουν στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό σε σημαντικές συγκεντρώσεις, είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι η θεραπεία με δράση εκτός του κεντρικού νευρικού συστήματος βελτιώνει μια νευρολογική διαταραχή. Αυτό αποτελεί

και βασικό τους πλεονέκτημα συγκριτικά με άλλα αντιημικρανικά φάρμακα που εμφανίζουν ανεπιθύμητες ενέργειες του ΚΝΣ.

Το CGRP έχει θετική ινοτροπική, χρονοτροπική και υποτασική επίδραση στην καρδιά, με καρδιοπροστατευτική δράση κατά τη διάρκεια καρδιακής ισχαιμίας. Οι κλινικές δοκιμές δεν είχαν αρνητικό προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών στο καρδιαγγειακό σύστημα.

Είναι ακόμα άγνωστο εάν τα μονοκλωνικά αντισώματα κατά του CGRP και του υποδοχέα του θα μπορούσαν να αλληλεπιδράσουν με άλλα θεραπευτικά μονοκλωνικά αντισώματα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία άλλων ασθενειών. Δεν γνωρίζουμε επίσης, τις συνέπειες της θεραπείας με τα μονοκλωνικά αντισώματα σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn, ασθένειες στις οποίες συμμετέχει το CGRP.

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ομοσπονδίας Πονοκεφάλου και της Ελληνικής Εταιρίας Κεφαλαλγίας, σχετικά με τη χρήση των μονοκλωνικών αντισωμάτων κατά του CGRP στη θεραπεία της ημικρανίας συνιστάται η χρήση τους σε ασθενείς με επεισοδιακή ή χρόνια ημικρανία, που έχουν δύο ή περισσότερες αποτυχημένες προληπτικές θεραπείες και διακοπή της θεραπείας με τα μονοκλωνικά αντισώματα μετά από 6 μήνες επιτυχημένης θεραπείας, προκειμένου να επανεκτιμηθεί η νόσος. Συνιστάται η επαναχορήγησή τους σε περίπτωση υποτροπής της νόσου σε επίπεδα πριν την έναρξη της θεραπείας ή σε μη ανεκτό βαθμό από τον ασθενή.

Το κυριότερο μειονέκτημα στη θεραπευτική εφαρμογή τους αποτελεί η εγγενής ανοσογονικότητα τους. Τα μονοκλωνικά αντισώματα συγκρινόμενα με τις κλασικές θεραπείες προκαλούν λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Ειδικότερα οι θεραπείες που χρησιμοποιούν ανθρώπινα ή ανθρωποποιημένα αντισώματα εμφανίζουν αυξημένη ειδικότητα και ακόμη μικρότερη τοξικότητα.

Ο επιπολασμός των ADAs στις κλινικές δοκιμές των αντι-CGRP mAb ήταν από <1% έως 18%. Στις ίδιες μελέτες τα NAb ήταν από 0 έως 12%. Τα ποσοστά ανοσογονικότητας ήταν χαμηλά, δείχνοντας ότι οι ΑΕ που σχετίζονται με την ανοσογονικότητα ήταν σπάνιες, υποστηρίζοντας την ασφάλεια της θεραπείας [15].

Δυστυχώς, το υψηλό κόστος αυτών των θεραπειών αποτελεί έναν σημαντικό αποτρεπτικό παράγοντα για τη χρήση τους στην κλινική αντιμετώπιση της ημικρανίας.

4.ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, η ημικρανία κατατάσσεται στην έκτη θέση των ασθενειών που προκαλούν αναπηρία. Είναι μια νευρολογική διαταραχή με ιδιαίτερα αρνητικές επιπτώσεις στις καθημερινές δραστηριότητες και την ποιότητα ζωής των ασθενών. Οι επιπτώσεις της είναι αύξηση της αναπηρίας, μείωση της παραγωγικότητας και αύξηση των δαπανών για την υγεία σε παγκόσμιο επίπεδο.

Η θεραπεία της ημικρανίας μπορεί να είναι φαρμακευτική αλλά και μη φαρμακευτική, όπως οι μη επεμβατικές τεχνικές νευροδιέγερσης και τα συμπληρώματα διατροφής.

Η φαρμακευτική θεραπεία βασίζεται στον έλεγχο των οξέων συμπτωμάτων και στην προληπτική αγωγή. Όσον αφορά την προσπάθεια να αντιμετωπιστούν οι οξείες κρίσεις, έχει αναπτυχθεί μια συγκεκριμένη κατηγορία φαρμάκων, με βάση την παθοφυσιολογία και τους μηχανισμούς της νόσου, οι τριπτάνες. Αντίθετα, η προσπάθεια πρόληψης της ημικρανίας είναι πιο πολύπλοκη, καθώς η διαταραχή μπορεί να προέρχεται από άγνωστο αριθμό εγκεφαλικών περιοχών και να σχετίζεται με γενικευμένες λειτουργικές και δομικές ανωμαλίες του εγκεφάλου.

Η αρχική θεραπεία σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια συμπτώματα περιλαμβάνει αναλγητικά και Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα ή συνδυασμό παρακεταμόλης, ακετυλοσαλικυλικού οξέος και καφεΐνης, τα οποία αντιμετωπίζουν τα συμπτώματα της κρίσης. Για τα Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα υπάρχουν στοιχεία που υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητά τους όπως η ιβουπροφαίνη που είναι αποτελεσματική στους μισούς περίπου ασθενείς. Αποτελεσματικότητα επίσης παρουσιάζουν η ναπροξένη, η δικλοφενάκη, το τολφенаμικό οξύ και άλλα ΜΣΑΦ. Για την αντιμετώπιση της ναυτίας και του έμετου χορηγούνται μετοκλοπραμίδη και δομπεριδόνη. Τα οπιοειδή αναλγητικά δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της ημικρανίας λόγω του υψηλού κινδύνου εξάρτησης που προκαλούν.

Τα φάρμακα έχουν μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα όταν λαμβάνονται πριν την εκδήλωση της κρίσης. Η καθυστέρηση έναρξης της θεραπείας μειώνει σημαντικά την αποτελεσματικότητα κάθε διαθέσιμης αγωγής.

Στους ασθενείς με μέτριο έως σοβαρό πόνο ή στους ασθενείς με ηπιότερα συμπτώματα, τα οποία δεν υποχωρούν με απλά αναλγητικά χορηγούνται οι τριπτάνες. Είναι αποτελεσματικές στην αντιμετώπιση του πόνου και της ναυτίας στο 75% των περιπτώσεων. Σε κάποιους ασθενείς η χρήση τριπτάνης ενδέχεται να προκαλέσει ύφεση του πόνου κατά τις πρώτες 2 ώρες της θεραπείας, οι οποίοι υποτροπιάζουν εντός 24-48 ωρών. Στις περιπτώσεις αποτυχίας αντιμετώπισης με τις τριπτάνες, η συγχορήγηση τριπτάνης και ΜΣΑΦ έχει ισχυρότερο αναλγητικό αποτέλεσμα και

λιγότερες υποτροπές. Οι τριπτάνες, εξαιτίας της αγγειοσυσταλτικής τους δράσης δεν μπορούν να χορηγηθούν σε όλους τους ασθενείς.

Στις ημικρανίες σοβαρής μορφής χορηγείται εργοταμίνη και διϋδροεργοταμίνη, τα οποία είναι παλαιότερα φάρμακα που εξακολουθούν να χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της ημικρανίας. Η εργοταμίνη προκαλεί αγγειοσύσπαση στις εξωκρανιακές αρτηρίες. Η διϋδροεργοταμίνη είναι ισχυρός αγωνιστής των 5-HT₂ υποδοχέων, επηρεάζοντας λειτουργικές μονάδες των κρανιακών αγγείων, μειώνοντας τη νευρογενή φλεγμονή και τη διέγερση των υποδοχέων του πόνου. Σε αντίθεση με τις τριπτάνες, εμφανίζουν συγγένεια και με άλλους 5-HT υποδοχείς καθώς και με ντοπαμινεργικούς και νοραδρενεργικούς υποδοχείς προκαλώντας ανεπιθύμητες ενέργειες. Είναι λιγότερο αποτελεσματικές από τις τριπτάνες. Χρησιμοποιούνται σκευάσματα που περιέχουν εργοταμίνη σε συνδυασμό με καφεΐνη.

Η συχνή λήψη αναλγητικών, τριπτανών και εργοταμινών μπορεί να οδηγήσει σε κεφαλαλγία από κατάχρηση φαρμάκων, κατά την οποία οι πονοκέφαλοι γίνονται πιο συχνοί και πιο έντονοι. Σε πολλές περιπτώσεις η *rebound* χορήγηση μπορεί να εμφανίζει χαμηλή ανεκτικότητα, το οποίο είναι συχνό φαινόμενο για τους ημικρανικούς ασθενείς. Τα φάρμακα που αντιμετωπίζουν τα συμπτώματα της διαταραχής δεν εμφανίζουν σταθερή αποτελεσματικότητα.

Πολύ συχνές ή παρατεταμένης διάρκειας κρίσεις αυξάνουν τον κίνδυνο μετάπτωσης επεισοδιακής σε χρόνια ημικρανία. Η προληπτική θεραπεία έχει στόχο την μείωση της συχνότητας, της διάρκειας και της έντασης των κρίσεων. Η προληπτική θεραπεία είναι χρήσιμη στην αποφυγή του φαινομένου Κεφαλαλγίας από Κατάχρηση Φαρμάκων (Rebound Headache). Ο ετήσιος επιπολασμός της είναι 1-2% και αποτελεί σημαντικό παράγοντα της μετάπτωσης της επεισοδιακής ημικρανίας σε χρόνια.

Οι κύριες ενδείξεις για την έναρξη προληπτικής αγωγής είναι:

- η ύπαρξη δύο ή περισσότερων κρίσεων ημικρανίας το μήνα, που προκαλούν σημαντική ανικανότητα του ασθενούς για >3 ημέρες,
- η αναποτελεσματικότητα και η εμφάνιση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών της συμπτωματικής θεραπείας,
- η ύπαρξη αντένδειξης της συμπτωματικής θεραπείας,
- ο κίνδυνος κατάχρησης φαρμάκων οξείας θεραπείας,
- η ύπαρξη ημικρανίας με παρατεταμένη αύρα,
- η οικογενής ημιπληγική ημικρανία,
- η ημικρανία της βασικής αρτηρίας,
- η επιθυμία του ασθενούς να λάβει προληπτική θεραπεία.

Σύμφωνα με την Ελληνική Εταιρία Κεφαλαλγίας, δεν πρέπει να τίθεται χρονικό όριο-κατώφλι ορισμένου αριθμού ημερών ημικρανίας για την έναρξη της προληπτικής θεραπείας, γιατί τα όρια ανεκτικότητας παρουσιάζουν μεγάλη διακύμανση μεταξύ των ασθενών. Αντίθετα, η προληπτική θεραπεία θα πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με τις ιδιαιτερότητες των ασθενών και να συναποφασίζεται με τον ασθενή [33].

Η παθοφυσιολογία της ημικρανίας εμπλέκει κυτταρικούς και μοριακούς μηχανισμούς, νευροαγγειακά γεγονότα και βασίζεται στη μη φυσιολογική νευρωνική δραστηριότητα.

Η προληπτική θεραπεία έχει στόχο:

- την αποκατάσταση της φυσιολογικής νευρωνικής διεγερσιμότητας,
- τον αποκλεισμό της φλοιώδους μετακινούμενης καταστολής (CSD),
- την πρόληψη και αποκατάσταση της περιφερικής και κεντρικής ευαισθητοποίησης σε επώδυνα ερεθίσματα και
- την αποκατάσταση των νευρωνικών λειτουργιών.

Η προληπτική θεραπεία πρώτης γραμμής της επεισοδιακής ημικρανίας περιλαμβάνει τοπιραμάτη, β-αποκλειστές, καντεσαρτάνη, φλουναριζίνη και βαλπροϊκό νάτριο. Οι β-αποκλειστές χρησιμοποιούνται στους ενήλικες άλλα και στα παιδιά που εμφανίζουν κρίσεις ημικρανίας. Ωστόσο δεν μπορούν να χορηγηθούν σε ημικρανικούς ασθενείς με αύρα, σε διαβητικούς και σε ασθενείς με ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Επιπλέον δεν χρησιμοποιείται συνδυασμός β-αποκλειστή και τοπιραμάτης λόγω αποδεδειγμένης αναποτελεσματικότητας.

Για την αντιμετώπιση της χρόνιας ημικρανίας χρησιμοποιούνται αντιεπιληπτικά, αντικαταθλιπτικά και φάρμακα για τον ίλιγγο όπως η τοπιραμάτη, το βαλπροϊκό νάτριο, η φλουναριζίνη, η αμιτριπτιλίνη, η βενλαφαξίνη. Τα αντιεπιληπτικά φάρμακα δρουν μέσω της ρύθμισης του GABA μειώνοντας την διεγερσιμότητα του νευρικού συστήματος.

Χρησιμοποιείται επίσης η βοτουλινική τοξίνη Α, η οποία έχει ένδειξη για τη χρόνια ημικρανία από το 2013. Έχει τοπική δράση με αποτέλεσμα τη μυϊκή χάλαση και αναλγητικές ιδιότητες εμποδίζοντας την απελευθέρωση της ουσίας P, του γλουταμικού οξέως και του CGRP, κεντρικά και περιφερικά. Ωστόσο, δεν είναι αποτελεσματική στο σύνολο των ασθενών και απαιτεί εξειδικευμένο προσωπικό.

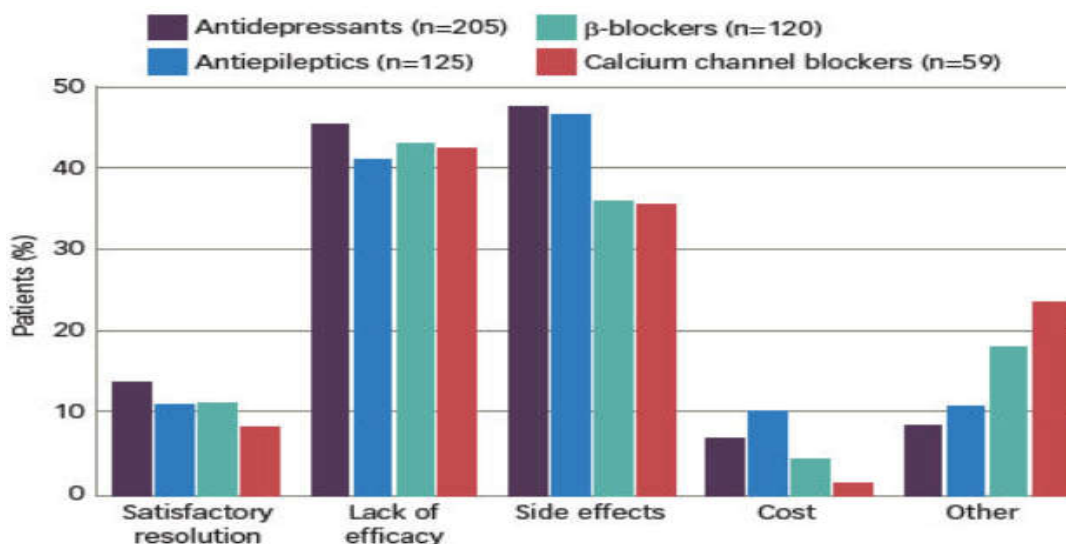
Αυτά τα φάρμακα, εκτός της βοτουλινικής τοξίνης Α, δεν στοχεύουν στον μηχανισμό της ημικρανίας καθώς είναι φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την επιληψία, την κατάθλιψη, την υπέρταση και τον ίλιγγο και στην πορεία παρατηρήθηκε ότι έχουν και αντιημικρανική δράση. Είναι αποτελεσματικά σε πολλούς ασθενείς όταν χρησιμοποιούνται ανάλογα με τις ιδιαιτερότητες των ασθενών και τις πιθανές συννοσηρότητες όπως η κατάθλιψη που είναι συχνή στους ημικρανικούς

ασθενείς. Παρ' όλα αυτά υπάρχει επιφύλαξη για τη μακροχρόνια χρήση φαρμάκων που έχουν άλλες κύριες ενδείξεις.

Τα περισσότερα από τα προληπτικά φάρμακα για την ημικρανία που είναι διαθέσιμα μέχρι σήμερα εμφανίζουν αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες και δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν από το σύνολο των ασθενών λόγω αντενδείξεων. Αυτό συχνά καθιστά δύσκολη την προσαρμογή των ασθενών στη χρήση αυτών των φαρμάκων.

Οι συμβατικές φαρμακευτικές θεραπείες είναι αποτελεσματικές στους μισούς περίπου από το σύνολο των ασθενών που τις έχουν δοκιμάσει. Τα διεθνή στατιστικά στοιχεία δείχνουν πως μόνο 17-20% των ασθενών που ξεκινά μια φαρμακευτική αγωγή για την ημικρανία, τη συνεχίζει μετά από το διάστημα ενός έτους. Τα στοιχεία από την έρευνα "Η Ημικρανία στην Ελλάδα 2020" του Συλλόγου Ασθενών με Ημικρανία και Κεφαλαλγία Ελλάδος, έδειξαν πως σημαντικό ποσοστό ασθενών, που δοκίμασαν αντικαταθλιπτικά ή αντιεπιληπτικά φάρμακα για την πρόληψη της ημικρανίας δεν έμεινε ικανοποιημένο.

Η δύσκολη προσαρμογή των ασθενών στις προληπτικές θεραπείες εκτιμήθηκε στη διεθνή μελέτη για την ημικρανία (International Burden of Migraine study, IBMS-II, 2010). Διακοπή της προληπτικής θεραπείας αναφέρθηκε από το 24% των ερωτηθέντων με επεισοδιακή ημικρανία και από το 41% των ασθενών με χρόνια ημικρανία. Οι δύο πιο συχνοί λόγοι διακοπής της θεραπείας ήταν η έλλειψη αποτελεσματικότητας και οι παρενέργειες (εικόνα 34) [34].



Εικόνα 34. Αναφερόμενοι λόγοι διακοπής προληπτικής θεραπείας (IBMS-II, 2010)

Στις μη φαρμακευτικές θεραπείες χρησιμοποιούνται συμπληρώματα διατροφής όπως είναι το μαγνήσιο, η βιταμίνη B₂, το συνένζυμο Q10 και ο πετασίτης (ρίζα του φυτού *petasites hybridus*).

Οι μη επεμβατικές τεχνικές περιλαμβάνουν τη νευροδιέγερση μέσω ηλεκτρικού ή μαγνητικού ερεθισμού, με την οποία επιτυγχάνεται νευροτροποποίηση έχοντας σαν αποτέλεσμα την αναλγησία.

Τα μονοκλωνικά αντισώματα ερενουμάμπη, γκαλκανεζουμαμπη, φρεμανεζουμάμπη και επτινεζουμάμπη είναι μια νέα θεραπεία στην αντιμετώπιση της ημικρανίας με ευνοϊκό προφίλ αποτελεσματικότητας και ανεκτικότητας.

Η χρήση των μονοκλωνικών αντισωμάτων στην κλινική πρακτική και η συλλογή των δεδομένων, θα προσφέρει περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με το προφίλ ασφάλειας, αποτελεσματικότητας και ανεπιθύμητων ενεργειών αυτής της νέας θεραπείας στην αντιμετώπιση της ημικρανίας.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑΣ

Η ημικρανία είναι μια σοβαρή πρωτοπαθής νευρολογική ασθένεια, η οποία σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας αναφέρεται ως η έκτη διαταραχή που προκαλεί αναπηρία παγκοσμίως και ως η πρώτη από τις νευρολογικές διαταραχές. Η νευρολογική αυτή διαταραχή έχει πολλές αρνητικές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Το πεπτιδίο σχετιζόμενο με το γονίδιο της καλσιτονίνης (CGRP), έχει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση των κρίσεων της ημικρανίας. Το CGRP είναι ένα νευροπεπτιδίο που παράγεται στους περιφερικούς αισθητήριους νευρώνες και σε πολλές θέσεις σε όλο το ΚΝΣ. Διαπιστώθηκε ότι απελευθερώνεται από το τρίδυμο γάγγλιο κατά τη διάρκεια των πονοκεφάλων της ημικρανίας. Έχουν αναπτυχθεί πολλές θεραπείες, οι οποίες στοχεύουν τη σηματοδότηση του CGRP για τη θεραπεία του οξέος πόνου της ημικρανίας ή την πρόληψη των κρίσεων της ημικρανίας.

Τα μονοκλωνικά αντισώματα Ερενουμάμπη, Γκαλκανεζουμάμπη, Φρεμανεζουμάμπη και Επτινεζουμάμπη αναπτύχθηκαν για την πρόληψη της ημικρανίας μέσω του αποκλεισμού της σηματοδότησης του CGRP εντός του τρίδυμου γαγγλίου. Η Ερενουμάμπη δεσμεύει τον CGRP υποδοχέα, ενώ η Γκαλκανεζουμάμπη, η Φρεμανεζουμάμπη και η Επτινεζουμάμπη αναστέλλουν τη σηματοδότηση του CGRP δεσμεύοντας το πεπτιδίο. Αντιπροσωπεύουν μια επέκταση των θεραπειών που υπάρχουν ήδη στην πρόληψη της ημικρανίας. Σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα και η ανεκτικότητα αυτών των νέων θεραπειών σε ασθενείς με επεισοδιακή και χρόνια ημικρανία.

Λέξεις κλειδιά: επεισοδιακή-χρόνια ημικρανία, πεπτιδίο σχετιζόμενο με το γονίδιο της καλσιτονίνης, μονοκλωνικά αντισώματα.

ABSTRACT

MONOCLONAL ANTIBODIES FOR THE TREATMENT OF MIGRAINE

Migraine is a severe primary neurological disease, that according to the World Health Organization is listed as the sixth most disabling disorder globally and the most disabling of neurological disorders. This neurological disease has many negative affects to the quality of patient's life. Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) has an important role in the pathogenesis of migraine's attacks. CGRP is a neuropeptide that is produced in peripheral sensory neurons and numerous sites throughout the CNS. It was found that is released from the trigeminal ganglion during migraine headaches. Many therapies have been developed targeting CGRP signaling for the treatment of acute migraine pain or the prevention of migraine attacks.

Monoclonal antibodies Erenumab, Galcanezumab, Fremanezumab and Eptinezumab were developed to prevent migraine by blocking CGRP signaling within the trigeminal ganglion. Erenumab binds the CGRP-receptor while Galcanezumab, Fremanezumab and Eptinezumab block CGRP signaling by binding the peptide. They represent an extension of the therapies which already exist in migraine prevention. In placebo-controlled studies have been demonstrated the efficacy and tolerability of these new treatments in patients with episodic and chronic migraine.

Key words: episodic-chronic migraine, calcitonin gene-related peptide, monoclonal antibodies.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Χαρακτηριστικά των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο δοκιμών — επεισοδιακή ημικρανία

Characteristics of Placebo-Controlled Trials — Episodic Migraine [35]

Author (Year) Name of Study, Country, Funding	Study Phase, Study Duration, Sample Size	Population	Intervention(s), Comparator	Primary Outcome
Episodic Migraine				
Eptinezumab				
Alder Biopharmaceuticals Press Release (2017) ClinicalTrials.gov (NCT02559895) Keller (2017) PROMISE-1 Multi-centre, US Alder Biopharmaceuticals	Phase III 24 weeks N = 888	Patients 18- to 65-years-old with episodic migraines	Eptinezumab ^a 100 mg IV every 3 months (n = 222) Eptinezumab 300 mg IV every 3 months (n = 222) Placebo (n = 222)	Change from baseline over weeks 1 to 12 in monthly migraine days
Dodick et al. (2014) Multi-centre, US Alder Biopharmaceuticals	Phase II 12 weeks N = 174	Patients 18- to 55-year-old with 5 to 14 MMD	Eptinezumab 1,000 mg IV one dose (n = 86) Matching placebo (n = 88)	Change from baseline in weeks 5-8 i of migraine days
Erenumab				
Dodick et al. (2017) ClinicalTrials.gov (NCT02483585) Brauser (2017) ARISE N. America and Europe Amgen	Phase III 12 weeks N = 577	Patients 18- to 65-years-old with 4 to 14 migraine days per month	Erenumab 70 mg SC monthly (n = 289) Placebo (n = 291)	Change from baseline to weeks 9 to 12 in monthly migraine days
Goadsby et al. (2017) ClinicalTrials.gov (NCT02456740) Brauser (2017) STRIVE N.America and Europe Amgen	Phase III 24 weeks N = 955	Patients 18- to 65-years-old with 4 to 14 migraine days per month	Erenumab 70 mg SC monthly (n = 317) Erenumab 140 mg SC monthly (n = 319) Placebo (n = 319)	Change from baseline in monthly migraine days weeks 13 to 24
Sun et al. (2016) North America and Europe Amgen	Phase II 12 weeks N = 483	Patients 18- to 60-years-old with 4 to 14 migraine days per month	Erenumab ^b 70 mg SC monthly (n = 107) Matching placebo (n = 160)	Change from baseline in MMD between weeks 9 to 12

Author (Year) Name of Study, Country, Funding	Study Phase, Study Duration, Sample Size	Population	Intervention(s), Comparator	Primary Outcome
Fremanezumab				
Teva Press Release (2017) Keller (2017) HALO-EM Multi-centre (global) Teva Pharmaceutical Industries	Phase III 12 weeks N = 875	Patients 18- to 70-years-old with 6 to 14 days per month	Fremanezumab 225 mg SC for 3 months (monthly dose regimen) (n = 290) Fremanezumab 675 mg at initiation, followed by placebo for 2 months (quarterly dose regimen) (n = 291) Matching placebo, 3 monthly doses (n = 294)	Change from baseline in the monthly migraine days during the 12-week period
Bigal et al. (2015) Multi-centre, US Teva Pharmaceutical Industries	Phase IIb 12 weeks N = 297	Patients 18- to 65-years-old with 8 to 14 migraine days per month	Fremanezumab 225 mg SC monthly (n = 96) Fremanezumab 675 mg SC monthly (n = 97) Matching placebo (n = 104)	Change from baseline in the number of migraine days during weeks 9-12
Galcanezumab				
Eli Lilly Press Release (2017) ClinicalTrials.gov (NCT02614183) Keller (2017) EVOLVE-1 US, Canada Eli Lilly	Phase III 24 weeks N = 825	Patients 18- to 65-years-old with migraines 8 to 14 days per month	Galcanezumab 120 mg SC monthly (n = NR) Galcanezumab 240 mg SC monthly (n = NR) Matching placebo (n = NR)	Change from baseline in monthly migraine days over 24 weeks
Eli Lilly Press Release (2017) ClinicalTrials.gov (NCT02614196) EVOLVE-2 Multi-centre (global) Eli Lilly	Phase III 24 weeks N = 825	Patients 18- to 65-years-old with migraines 8 to 14 days per month	Galcanezumab 120 mg SC monthly (n=NR) Galcanezumab 240 mg SC monthly (n=NR) Matching placebo (n=NR)	Change from baseline in monthly migraine days over 24 weeks
Dodick et al. (2014) Multi-centre, US Arteus Therapeutics	Phase II 12 weeks N = 218	Patients 18- to 65-years-old with 4 to 14 migraine days per month	Galcanezumab 150 mg SC injection every 2 weeks (n = 108) Placebo (n = 110)	Change from baseline to weeks 9 to 12 in monthly migraine days

IV = intravenous; NR = not reported; SC = subcutaneous.

a A dose of 30 mg (n = 222) was also tested in the trial.

b Doses of 7 mg (n = 108) and 21 mg (n = 108) were also tested in the trial.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Χαρακτηριστικά των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο δοκιμών — χρόνια ημικρανία

Characteristics of Placebo-Controlled Trials — Chronic Migraine [35]

Author (Year) Name of Study, Country, Funding	Study Phase, Study Duration, Sample Size	Population	Intervention(s), Comparator	Primary Outcome
Chronic Migraine				
Eptinezumab				
Smith et al. (2017) ClinicalTrials.gov (NCT02275117) US, Australia, New Zealand, Georgia Alder Biopharmaceuticals	Phase II 12 weeks N = 665	Patients 18- to 55-years-old with 15 to 28 headache days per month (at least 8 migraine days)	Eptinezumab ^a 100 mg IV one dose (n = NR) Eptinezumab 300 mg IV once (n = NR) Matching placebo (n = NR)	% patients achieving ≥ 75% reduction from baseline in migraine days over weeks 1 to 12
Erenumab				
Tepper et al. (2017) North America and Europe Amgen	Phase II 12 weeks N = 667	Patients 18- to 65-years-old with 15 or more headache days per month (at least 8 migraine days)	Erenumab 70 mg SC monthly (n = 191) Erenumab 140 mg SC monthly (n = 190) Placebo (n = 286)	Change from baseline to weeks 9 to 12 in monthly migraine days
Fremanezumab				
Silberstein et al. (2017) Teva Press Release (2017) ClinicalTrials.gov (NCT02621931) HALO-CM Multi-centre Teva Pharmaceutical Industries	Phase III 12 weeks N = 1,130	Patients 18- to 70-years-old with a history of chronic migraine	Fremanezumab 675 mg SC followed by monthly 225 mg for two months (monthly dosing regimen) (n = 379) Fremanezumab 675 mg SC at initiation followed by placebo for two months (quarterly dosing regimen) (n = 376) placebo (n = 375)	Change from baseline in monthly average number of headache days of at least moderate severity over 3 months after the first dose of study drug

Author (Year) Name of Study, Country, Funding	Study Phase, Study Duration, Sample Size	Population	Intervention(s), Comparator	Primary Outcome
Bigal et al. (2015) Multi-centre, US Teva Pharmaceutical Industries	Phase IIb 12 weeks N = 264	Patients 18- to 65-years-old with chronic migraine	Fremanezumab 675 mg first dose, then 225 mg ^b SC monthly (n = 88) Fremanezumab 900 mg SC monthly (n = 87) Matching placebo (n = 89)	Change from baseline in headache-hours during weeks 9 to12
Galcanezumab				
Eli Lilly Press Release (2017) ClinicalTrials.gov (NCT02614261) Keller (2017) REGAIN Multi-centre Eli Lilly	Phase III 12 weeks N = 825	Patients 18- to 65-years-old with at least 15 migraine headaches days per month	Galcanezumab 120 mg SC monthly ^c (n = 278) Galcanezumab 240 mg SC once monthly ^c (n = 277) Matching placebo (n = 558)	Change from baseline in monthly migraine days over 12 weeks

IV = intravenous; NR = not reported; SC = subcutaneous.

a Doses of 10 mg and 30 mg were also tested in the trial.

b Patients in this trial arm received an initial dose of 675 mg, followed by monthly doses of 225 mg.

c Participants received an initial dose of 240 mg.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Αλλαγή της συχνότητας των ημικρανιών — επεισοδιακή ημικρανία

Change in Frequency of Migraines— Episodic Migraine [35]

Eptinezumab Phase III Trial (Promise-1)			
Change from baseline over weeks 1 to12 in monthly migraine days			
Dose	100 mg (n = 222)	300 mg (n = 222)	Placebo (n = 222)
Days (SD or SE)	-3.9 (NR)	-4.3 (NR)	-3.2 (NR)
Difference vs. PL, days (95% CI)	NR	NR	
P value	0.0179	0.0001	

Eptinezumab		Phase II Trial	
Change from baseline to weeks 5 to 8 in the frequency of migraine days			
Dose		1,000 mg (n = 73)	Placebo (n = 78)
Days (SD)		-5.6 (3.0)	-4.6 (3.6)
Difference vs. PL, days (95% CI)		-1.0 (-2.1 to 0.1)	
P value		0.0306	
Erenumab		Phase III Trial (ARISE)	
Change from baseline to weeks 9 to 12 in monthly migraine days			
Dose	70 mg (n = 289)		Placebo (n = 291)
Days (SD or SE)	-2.9 (NR)		-1.8 (NR)
Difference vs. PL, days (95% CI)	NR		
P value	< 0.001		
Erenumab		Phase III Trial (STRIVE)	
Change from baseline in monthly migraine days between weeks 13 to 24			
Dose	70 mg (n = 312)	140 mg (n = 318)	Placebo (n = 316)
Days (SE)	-3.2 (0.2)	-3.7 (0.2)	-1.8 (0.2)
Difference vs. PL, days (95% CI)	-1.4 (-1.9 to -0.9)	-1.9 (-2.3 to -1.4)	
P value	< 0.001	< 0.001	

Erenumab	Phase II Trial		
Change from baseline in monthly migraine days between weeks 9 to12			
Dose	70 mg (n = 107)		Placebo (n = 160)
Days (SE)	-3.4 (0.4)		-2.28 (0.3)
Difference vs. PL, days (95% CI)	-1.1 (-2.1 to -0.2)		
P value	0.021		
Fremanezumab	Phase III Trial (HALO EM)		
Change from baseline in the monthly migraine days during the 12-week period			
Dose	225 mg (n = NR)	675 mg (n = NR)	Placebo (n = NR)
Days (SD or SE)	-3.7 (NR)	-3.4 (NR)	-2.2 (NR)
Difference vs. PL, days (95% CI)	NR	NR	
P value	< 0.0001	< 0.0001	
Fremanezumab	Phase IIb Trial		
Change from baseline in the number of migraine days during weeks 9 to 12			
Dose	225 mg (n = 95)	675 mg (n = 95)	Placebo (n = 104)
Days (SD)	-6.27 (5.38)	-6.09 (5.22)	-3.46 (5.4)
Difference vs. PL, days (95% CI)	-2.81 (-4.07 to -1.55)	-2.64 (-3.90 to -1.38)	
P value	< 0.0001	< 0.0001	

Galcanezumab		Phase III (EVOLVE-1)	
Change from baseline in monthly migraine days over 24 weeks			
Dose	120 mg (n = NR)	240 mg (n = NR)	Placebo (n = NR)
Days (SD or SE)	-4.7 (NR)	-4.6 (NR)	-2.8 (NR)
Difference vs. PL, days (95% CI)	NR	NR	
P value	< 0.001	< 0.001	
Galcanezumab		Phase III (EVOLVE-2)	
Change from baseline in monthly migraine days over 24 weeks			
Dose	120 mg (n = NR)	240 mg (n = NR)	Placebo (n = NR)
Days (SD or SE)	-4.3 (NR)	-4.2 (NR)	-2.3
Difference vs. PL, days (95% CI)	NR	NR	
P value	< 0.001	< 0.001	
Galcanezumab		Phase II	
Change from baseline to weeks 9 to 12 in monthly migraine days			
Dose	150 mg (n = 108)		Placebo (n = 110)
Days (SD)	-4.2 (3.1)		-3.0 (3.0)
Difference vs. PL, days (90% CI)	-1.2 (-1.9 to -0.6)		
P value	0.003		

CI = confidence interval; NR = not reported
 PL = placebo; SD = standard deviation; SE = standard error.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. Αλλαγή της συχνότητας των ημικρανιών ή των πονοκεφάλων — χρόνια ημικρανία

Change in Frequency of Migraines or Headaches — Chronic Migraine [35]

Eptinezumab			
Phase II Trial			
% patients achieving $\geq 75\%$ reduction from baseline in migraine days over weeks 1 to 12			
Dose	100 mg (n = NR)	300 mg (n = NR)	Placebo (n = NR)
% patients (n/N)	31 (NR)	33 (NR)	21 (NR)
Odds Ratio (95% CI)	NR	NR	
P value	< 0.05	< 0.05	
Erenumab			
Phase II Trial			
Change from baseline to weeks 9 to 12 in monthly migraine days			
Dose	70 mg (n = 188)	140 mg (n = 187)	Placebo (n = 281)
Days (SE)	-6.6 (0.4)	-6.6 (0.4)	-4.2 (0.4)
Difference vs. PL, days (95% CI)	-2.5 (-3.5 to -1.4)	-2.5 (-3.5 to -1.4)	
P value	< 0.0001	< 0.0001	
Fremanezumab			
Phase III Trial (HALO-CM)			
Change from baseline in monthly headache days over 3 months			
Dose	675 mg/225 mg (n = 375)	675 mg/placebo (n = 375)	Placebo (n = 371)
Days (SE)	-4.6 (0.3)	-4.3 (0.3)	-2.5 (0.3)
Difference vs. PL, days (95% CI)	-2.1 (0.3)	-1.8 (0.3)	
P value	< 0.001	< 0.001	

Fremanezumab		Phase II Trial		
Change from baseline in headache-hours during weeks 9 to 12				
Dose	675 mg/225 mg (n = 88)	900 mg (n = 87)	Placebo (n = 89)	
Hours (SD)	-59.84 (80.38)	-67.51 (79.37)	-37.10 (79.44)	
Difference vs. PL, hours (95% CI)	-22.74 (-44.28 to -1.21)	-30.41 (-51.88 to -8.95)		
<i>P</i> value	0.0386	0.0057		
Galcanezumab		Phase III (REGAIN)		
Change from baseline in monthly migraine days over 12 weeks				
Dose	120 mg (n = 278)	240 mg (n = 277)	Placebo (n = 558)	
Days (SD or SE)	-4.8 (NR)	-4.6 (NR)	-2.7 (NR)	
Difference vs. PL, days (95% CI)	NR	NR		
<i>P</i> value	0.001	0.001		

CI = confidence interval; NR = not reported; PL = placebo; SD = standard deviation; SE = standard error.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38(1):1–211.
2. Lipton RB et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007 Jan 30;68 (5):343-9.
3. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*.2017
4. Ashina S, et al. Depression and risk of transformation of episodic to chronic migraine. *Headache Pain*. 2012; 13(8):615–24.
5. Bigal et al. Modifiable risk factors for migraine progression. *Headache J Head Face Pain*.2006;46(9)
6. Bigal et al. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study *Headache*2008;
7. Lipton RB, Serrano D, et al. Impact of NSAID and triptan use on developing chronic migraine: results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study. *Headache J Head Face Pain*.2013
8. Giffin NJ et al. Premonitory symptoms in migraine: an electronic diary study. *Neurology* 60: 935–940, 2003.
9. Peter J. Goadsby et al. Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing (2017) *Physiol rev* 97:553-622
10. Ivan Urits et al. An Evidence-Based Review of Fremanezumab for the Treatment of Migraine (2020) 9:195–215
11. Lars Edvinsson et al. CGRP as the target of new migraine therapies — successful translation from bench to clinic (2018) . <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0003-1>
12. Andrew Blumenfeld et al. Hypervigilance, Allostatic Load, and Migraine Prevention: Antibodies to CGRP or Receptor. <https://doi.org/10.1007/s40120-021-00250-7>
13. Andrea Carmine Belin et al. Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) and Cluster Headache. *Brain Sci* 2020
14. Hans-Christoph Diener et al. Prevention of migraine with monoclonal antibodies against CGRP or the CGRP-receptor. *Neurological Research and Practice* (2020) 2:11
15. Cohen et al. Immunogenicity of biologic therapies for migraine: a review of current evidence <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01211-5>
16. Majima et al. CGRP/CGRP receptor antibodies: potential adverse effects due to blockade of neovascularization? *Trends Pharmacol Sci*. 2019;40(1):11–21
17. Sacco S et al. 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):6–39.
18. Lucas Overeem et al. Erenumab for episodic migraine prophylaxis, *Expert Review of Neurotherapeutics*, (2019) DOI: [10.1080/14737175.2019.1565996](https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1565996)
19. Scott G. Garland et al. Erenumab: A First-in-Class Monoclonal Antibody for Migraine Prevention
20. Sameer Jain et al. Erenumab in the treatment of migraine. Thomas Jefferson University Hospital, Philadelphia
21. Sun H. et al. Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, Phase II trial. *Lancet Neurol*. 15(4), 382–90 (2016).
22. Tepper S. et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled Phase II trial. *Lancet Neurol*. 16(6), 425–434 (2017).
23. Vincent Martin et al. Efficacy and Safety of Galcanezumab for the Preventive Treatment of Migraine: A Narrative Review. *Adv Ther* (2020) 37:2034-2039

24. David Monteith et al. Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of the CGRP Binding Monoclonal Antibody LY2951742 (Galcanezumab) in Healthy Volunteers CLINICAL TRIAL published: 17 October 2017
25. Holland C. Detke et al. Galcanezumab in chronic migraine; The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology* (2018) 91:2211-2221.
26. Stephen D. Silberstein et al. Fremanezumab for the preventive treatment of migraine, Expert Opinion on Biological Therapy (2019) <https://doi.org/10.1080/14712598.2019.1627323>
27. Bigal, Edvinsson L. et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of chronic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study *Lancet Neurol* (2015) 14 (11):1091–1100.
28. Bigal, Dodick et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of high-frequency episodic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol* (2015) 14 (11):1081–1090.
29. Silberstein et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N Engl J Med* (2017) 377(22):2113–2122.
30. Dodick et al. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: a randomized clinical trial. *Jama* (2018) 319 (19):1999–2008.
31. Sohita Dhillon. Eptinezumab: First Approval . Springer Nature Switzerland (2020) <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01300-4>
32. Silberstein et al. ,*The Journal of Headache and Pain* (2020) Eptinezumab for the prevention of chronic migraine: efficacy and safety through 24 weeks of treatment in the phase 3 PROMISE-2 (Prevention of migraine via intravenous ALD403 safety and efficacy–2) study
33. Θεόδωρος Σ. Κωνσταντινίδης et al. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑΣ, Θεραπεία της ημικρανίας: άρθρο συναίνεσης της Ελληνικής Εταιρείας Κεφαλαλγίας. Ερευνητική εργασία, *Νευρολογία* 29:2-2020, 24-38, Ελληνική Νευρολογική Εταιρεία.
34. Lipton et al. Expert Perspectives—Migraine Prevention for Highly Impacted Patients (2018) *Neurology*. 2018;14(Suppl.2):3–10
35. Abas Ibekwe et al. Monoclonal Antibodies to Prevent Migraine Headaches <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Published online: February 1, 2018.>