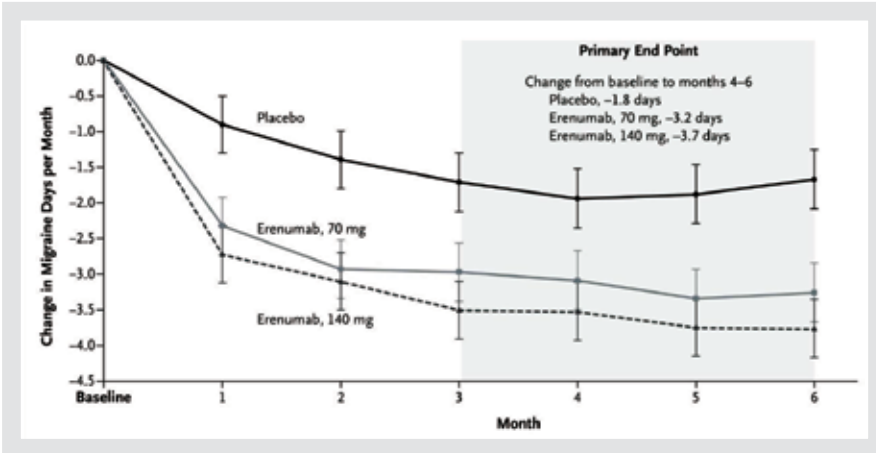


פריצת דרך בטיפול מניעתי במיגרנות

ד"ר עובד דניאל, מומחה בניירולוגיה ומנהל היחידה לכאבי ראש ופנים בבית החולים לניאדו

תוצרים 1. שינוי במספר ימי המיגרנות בחודש עם Aimovig (erenumab) במינון נמוך ומינון גבוה במהלך שישה חודשי טיפול, בהשוואה לאינבו.



Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y et al (2017)

דגרונולציה של תאי מאסט ומשחררים מתווכים פרו-דלקתיים, אשר מביאים לבסוף להרחבת כלי הדם המוחיים ולתסמיני המיגרנה. במיגרנה כרונית, העצבים ההיקפיים הופכים לרגישים יותר ויותר לכאב ומתפתחת גם רגישות יתר מרכזית. חברת התרופות נוברטיס היא הראשונה שקיבלה את אישור ה-FDA בשיטתה עם חברת אמג'ן (Amgen) לתרופה Aimovig (erenumab), נוגדן מונוקלונלי אנושי נגד הקולטן של CRPG, למניעת מיגרנות במבוגרים. האישור ניתן במאי 2018 והתבסס על מחקר שהקיף כ-950 מטופלים עם מיגרנה אפיוורית שהוקצו אקראית לטיפול עם Aimovig או אינבו במשך שישה חודשים ומחקר נוסף שהקיף כ-600 מטופלים עם מיגרנה אפיוורית שטופלו ב-Aimovig או אינבו במשך שלושה חודשים. Aimovig הביא להפחתה ממוצעת של כשני ימים של מיגרנה בחודש. מחקר נוסף, שהשווה בין Aimovig לאינבו במשך שלושה חודשים בקרב כ-650 מטופלים עם מיגרנה כרונית, מצא כי Aimovig הביא לירידה ממוצעת של יומיים וחצי בחודש עם מיגרנה. בשלושת

משמשים להורדת לחץ הדם, תרופות נוגדות פרוסטאנדין ותרופות נוגדות חרדה ודיכאון. שיעור המטופלים המשיגים הקלה של 50% בעוצמת הכאבים נמוך מ-50% ויש צורך בהעלאת המינונים באופן הדרגתי על מנת להגיע לתגובה אופטימלית, דבר שיכול לקחת שבועות ואף חודשים. כמו כן, לתרופות אלו תופעות לוואי מטרידות, אשר מביאות להפסקת הטיפול בקרב 83% מהמטופלים בתוך שנה. בין תופעות הלוואי הראויות לציון שנגרמות על ידי תרופות המניעה: הפרעות זיכרון, ריכוז, דיכאון וחרדה, ישנוניות, עלייה במשקל, הפרעה בתפקוד המיני ועוד.

התרופות הביולוגיות הן למעשה נוגדנים מונוקלונליים המנטרלים את ה-CGRP או הקולטן שלו בתהליך הדלקתי המוביל למיגרנה. בשנות ה-80 גילה פרופ' לארס אדווינסון, המכהן כיום כנשיא האיגוד העולמי לכאבי ראש, כי CGRP (Calcitonin Gene Related Peptide), או חלבון הקשור לגן הקלציטונין, משתתף ברלקת הנוצרת בקצוות העצבים של כלי הדם של קרומי המוח. כאשר הניורופפטיד CGRP נקשר לקולטן שלו, מתרחשת

עידן חדש מתחיל בתחום כאבי הראש. לאחר עשרות שנים ללא חידושים, בשנים האחרונות החלה פריחה בטיפול התרופתי. יש טיפולים ביולוגיים חדשים, מכשירים ואפליקציות בפיתוח. אחת מההבטחות הגדולות בטיפול במיגרנה היא נוגדנים מונוקלונליים לליגנד או הקולטן ל-CGRP אשר מביא למניעה והקלה במיגרנות עם פרופיל בטיחות טוב יותר מהתרופות הסטנדרטיות למניעה וטיפול במיגרנות. מיגרנה מאופיינת בהתקפים של כאבי ראש אפיווריים בעלי אופי פועם, מלווים בבחילות, הקאות, רגישות לאור ולרעש, עם או ללא אאורה אשר נמשכים בין ארבע שעות ל-72 שעות. כאבים אלה מופיעים לרוב בצד אחד של הראש ומחמירים במאמץ. עוצמת הכאבים בינונית עד קשה. מיגרנה מופיעה בקרב כ-16% מהאוכלוסייה וברך כלל בנשים, בשנות ה-20 ובשנות ה-40 לחיים. שינויים הורמונליים משפיעים על ההמרת הכאבים. בשונה מכאבי ראש אחרים, מיגרנות גורמות להפרעה תפקודית ניכרת. הגורם הפיזיולוגי לכאבי ראש אלה הוא תגובה דלקתית בקצוות העצבים המעצבבים את כלי הדם של קרומי המוח, אשר רגישים לכאב.

במקרים רבים תדירות התקפי המיגרנה עולה ליותר מפעם בשבוע עד תדירות שהיא כמעט יומיומית. במיגרנה אפיוורית עם תדירות נמוכה של כאבים, הטיפול הניתן הוא משככי כאבים ללא מרשם כגון NSAIDs. במידה שמשככי הכאבים אינם משפיעים, מנסים תרופות ממשפחת הטריפטנים. כאשר תדירות ההתקפים עולה ליותר מפעם בשבוע, יש להתחיל בטיפול מניעתי על בסיס יומיומי, על מנת להימנע מכאבי ראש נוספים על רקע שימוש יתר במשככי כאבים, תופעה שעשויה להתרחש כאשר נעשה שימוש במשככי כאבים למעלה מעשרה ימים עד 15 יום מחודש.

טיפולים המונעים מיגרנות יש כיום שלוש משפחות של תרופות מניעה אשר פותחו בתחילה להתוויה שונה לחלוטין, ווריקות בוטוקס – תרופות ממשפחת חסמי הבטא אשר



ספרות

1. Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD et al (2014). Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2014 Nov;13(11):1100-1107.
2. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME et al (2018). Effect of Fremanezumab Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 May 15;319(19):1999-2008.
3. Dodick DW, Ashina M, Brandes JL et al (2018). ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia*. 2018 May;38(6):1026-1037.
4. Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y et al (2017). A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *N Engl J Med*. 2017 Nov 30;377(22):2123-2132.
5. Olesen J, Diener HC, Husstedt IW et al (2004). Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *N Engl J Med*. 2004 Mar 11;350(11):1104-10.
6. Schwedt T, Reuter U, Tepper S et al (2018). Early onset of efficacy with erenumab in patients with episodic and chronic migraine. *J Headache Pain*. 2018 Oct 1;19(1):92.
7. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME et al (2017). Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *N Engl J Med*. 2017 Nov 30;377(22):2113-2122.
8. Villalón CM, Olesen J (2009). The role of CGRP in the pathophysiology of migraine and efficacy of CGRP receptor antagonists as acute antimigraine drugs. *Pharmacol Ther*. 2009 Dec;124(3):309-23.

משבוע ולירידה בתדירות ההתקפים. מחקר אחר מצא כי לא מתפתחים נוגדנים עצמיים נגד נוגדן מונוקלונלי ל-CGRP.

קהל היעד לתרופות הביולוגיות הוא מטופלים עם מיגרנה כרונית (מעל 15 ימים עם כאב ראש בחודש, מתוכם לפחות שמונה ימים עם כאב ראש בעלי מאפייני מיגרנה) או עם מיגרנה אפיוודית בתדירות גבוהה (ארבעה עד שמונה התקפי מיגרנה בחודש) ומטופלים עם הפרעה תפקודית משמעותית על רקע מיגרנה, לפי סולם עם חמישה פריטים הבוחן הפרעות תפקודיות. מטופלים נוספים שצפויים להגיב מהטיפול הביולוגי הם אלה שפיתחו תופעות לוואי לתרופות הקיימים או עם היענות נמוכה לטיפול המניעתי היומיומי. הטיפול המניעתי הביולוגי יקר משמעותית מטיפול המניעתי שיש לנו כיום. בישראל החל ייבוא התרופות Ajovy ו־Aimovig באופן פרטי, תחת כיסוי ביטוח תרופות פרטי. את התרופה ניתן לקבל כוריקה אחת פעם בחודש או שלוש זריקות פעם בשלושה חודשים במקרה של Ajovy. אין הבדל בין שני משטרי תזמון הטיפול מבחינת היעילות. ●

מחקרים אלה, תופעות הלוואי העיקריות שדווחו היו תגובות במקום הזריקה ועצירות. חברת התרופות טבע קיבלה בספטמבר 2018 אישור לתרופה Ajovy (fremanezumab-vfrm), נוגדן הנקשר לנוירופפטיד CGRP עצמו, למניעת מיגרנות. Ajovy הביא להפחתה של 50% במספר הימים עם מיגרנה בחודש, בשיעורים גבוהים פי שניים מאינבו. חברות התרופות אלי לילי ואלדר מפתחות כיום גם הן חוסמי CGRP למניעת מיגרנות, אך הן עדיין לא קיבלו את אישור ה-FDA. היעילות שנמצאה במחקרים אלה דומה ליעילות תרופות המניעה שיש לנו כיום, אולם התברר כי באחוז משמעותי מהאנשים שהשתתפו במחקר היתה הטבה מלאה ונראתה היעלמות כאבי הראש לחלוטין. הטיפול החל להשפיע בתוך כעשרה ימים והמטופלים היו במעקב במשך כשנה וחצי. כ־15%–20% מהמטופלים חוו הקלה בשיעור 75% ויותר בעוצמת כאבי הראש. Aimovig נמצאה יעילה במידה שווה בקרב מטופלים עם וללא אאורות. Ajovy הביאה להקלה בעוצמת התקפי המיגרנה בתוך פחות