



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Treatment with anti-CGRP (receptor) antibodies for migraine: can we predict effectiveness?

S. de Vries Lentsch

Citation

Treatment with anti-CGRP (receptor) antibodies for migraine: can we predict effectiveness?. (2023, October 31). *Treatment with anti-CGRP (receptor) antibodies for migraine: can we predict effectiveness?.* Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3655627>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3655627>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Samenvatting

Dit proefschrift beschrijft de effectiviteit en veiligheid van monoclonale antilichamen gericht tegen CGRP (fremanezumab) en de CGRP receptor (erenumab) als preventieve behandeling van migrainepatiënten in een 'real world' setting. Daarnaast bespreekt het factoren die voorspellend zijn voor de mate van de klinische response op deze medicatie.

Deel I bevat de beschrijving van de klinische response op erenumab (**hoofdstuk 2**) en een veiligheidsanalyse betreffende de bloeddruk na het starten met erenumab of fremanezumab (**hoofdstuk 3**). Patiënten die werden geïnccludeerd in deze studies hadden allemaal hoog frequente episodische of chronische migraine en waren zeer behandelingsresistent, wat betekent dat ≥ 4 voorgaande preventieve behandelingen gefaald hebben. **Hoofdstuk 2** beschrijft de maandelijkse response op erenumab voor een periode van 6 maanden. Er was een afname in maandelijkse migrainedagen (MMD), maar niet in niet-migraineuze hoofdpijndagen. Dit ging samen met een afname in acute medicatie gebruik, hoofdpijnernst en begeleidende symptomen, zoals misselijkheid, fotofobie en fonofobie. Er was een grote spreiding in migraine reductie en op individueel niveau was de respons niet consistent over alle maanden. Van alle patiënten had 36% $\geq 50\%$ reductie in migrainedagen per maand in minimaal 3 van de 6 maanden, terwijl 6% $\geq 50\%$ reductie had in alle 6 maanden. Voor $\geq 30\%$ reductie in migraine dagen per maand was dit respectievelijk 60% (3/6 maanden) en 24% (alle 6 maanden). Van de patiënten met episodische migraine had 26/54 (48%) $\geq 50\%$ reductie en had 42/54 (78%) $\geq 30\%$ reductie in tenminste 3 van de 6 maanden. Voor chronische migraine was dit respectievelijk 10/46 (22%) en 18/46 patiënten (39%). Wij stellen daarom voor om patiënten met hoogfrequente migraine die eerder op ≥ 4 preventieve middelen zijn gefaald als responder te beschouwen als sprake is van $\geq 30\%$ reductie in MMD voor ten minste de helft van de behandelperiode.

In **hoofdstuk 3** hebben we de veiligheid van het gebruik van erenumab en fremanezumab geëvalueerd wat betreft de bloeddruk, gedurende een periode van 1 jaar. De gemiddelde systolische en diastolische bloeddruk stegen licht nadat behandeling met erenumab of fremanezumab werd gestart.

Gelukkig ontwikkelde de meerderheid van de patiënten geen klinisch relevante stijging in bloeddruk, maar vier patiënten hadden wel behandeling

met antihypertensiva nodig terwijl ze voor de start van de behandeling een normale bloeddruk hadden. De subgroep analyses suggereren een groter en meer consistent effect in de erenumab subgroep dan in de fremanezumab subgroep. Artsen moeten zich er van bewust zijn dat migrainepatiënten risico lopen om hypertensie te ontwikkelen wanneer zij behandeld worden met anti-CGRP (receptor) antilichamen en dit zou aan de (inter)nationale behandelrichtlijnen moeten worden toegevoegd.

In **deel II** onderzochten we verschillende factoren als mogelijke voorspellers voor de klinische response op erenumab en fremanezumab. **Hoofdstuk 4** beschrijft de trigeminovasculaire activiteit als voorspeller voor de klinische response op behandeling met erenumab. De door capsäicine geïnduceerde (CGRP-gemedieerde) trigeminovasculaire activiteit neemt af na start van behandeling met erenumab. We vonden een lagere trigeminovasculaire reactiviteit in patiënten met $\geq 50\%$ respons na 12 weken behandeling met 70 mg erenumab vergeleken met patiënten met $< 50\%$ respons, zowel vóór als 2-4 weken na start van de behandeling. Onze onderzoeksresultaten suggereren een aantal mogelijk verklaringen voor non-respons op erenumab: patiënten met onvoldoende migraine afname in respons op erenumab hebben mogelijk een meer effectieve CGRP-receptor blokkade nodig (bijv. een hogere dosering), een andere benadering om de CGRP-pathway te blokkeren, of een behandeling die zich richt tegen een non-CGRP pathway.

Hoofdstuk 5 beschrijft serum CGRP in relatie tot de klinische response op erenumab. Zowel vóór (T0) als na 2-4 weken (T1) behandeling met erenumab werd er bloed afgenomen. Lagere serum CGRP spiegels kort na de start met erenumab waren geassocieerd met een grotere afname in maandelijkse migrainedagen (MMD) na drie maanden behandeling. Deze associatie werd niet gevonden voor de CGRP spiegel bij baseline, en er werd ook geen significante afname gevonden tussen T0 en T1. De associatie tussen het serum CGRP na enkele weken van gebruik van erenumab en de klinische response na 3 maanden, suggereert wel dat er, al kort na de start met erenumab, relevante veranderingen plaatsvinden in het serum CGRP, die belangrijk kunnen zijn voor het klinische effect.

In **hoofdstuk 6** beschrijven we visuele hypersensitiviteit in migrainepatiënten die behandeld worden met erenumab of fremanezumab. De gevalideerde L-VISS vragenlijst werd gebruikt om de visuele sensitiviteit te bepalen voor

de start met behandeling en na 3 maanden behandeling met erenumab of fremanezumab. De visuele sensitiviteit verminderden, met een positief verband tussen de klinische response en de afname in visuele sensitiviteit. Nadat de groep gescheiden werd bij een afkapwaarde van 50% respons, hadden de $\geq 50\%$ responders een significante afname in zowel de *ictale* als de *interictale* visuele sensitiviteit, terwijl de L-VISS scores van de patiënten met $< 50\%$ reductie in migraine niet veranderden. De mate van visuele hypersensitiviteit van migrainepatiënten voor de start met de behandeling lijkt geen waardevolle voorspeller te zijn voor de klinische response op deze antilichamen. Concluderend lijkt het waarschijnlijk dat de afname in visuele hypersensitiviteit secundair is aan de afname in migraine frequentie, waarschijnlijk door een afname in centrale sensitisatie.

Deel III focust op de relatie tussen migraine en depressie. **Hoofdstuk 7** beschrijft onderzoek naar depressie in relatie tot het klinische effect van behandeling met monoclonale anti-CGRP(receptor) antilichamen. Behandeling met monoclonale anti-CGRP (receptor) antilichamen leiden tot een afname in depressieve symptomen na 3 maanden behandeling. Belangrijk is dat deze afname in depressieve symptomen onafhankelijk was van de afname in MMD. Voor patiënten behandeld met fremanezumab was de afname in depressieve symptomen geassocieerd met de afname in migraine dagen, terwijl voor de patiënten behandeld met erenumab deze associatie niet gevonden werd. Daarnaast was de aanwezigheid van depressieve symptomen voor de start van de behandeling met erenumab geassocieerd met een lagere klinische response (afname in migraine dagen), terwijl we deze associatie voor fremanezumab niet hebben kunnen vinden. Artsen moeten zich ervan bewust zijn dat anti-CGRP (receptor) -antilichamen leiden tot verbetering van depressieve symptomen, maar tegelijkertijd alert zijn dat depressieve symptomen een negatieve voorspeller kunnen zijn voor het verminderen van migraine.

In **hoofdstuk 8** rapporteren we de temporele relatie tussen acute depressieve symptomen vóór, tijdens en na een migraine aanval. Migrainepatiënten rapporteren meer acute depressieve symptomen tijdens hun migraine-hoofdpijndag dan op alle andere dagen van de aanval. Er werd geen toename in acute depressieve symptomen geobserveerd in de dagen voorafgaand aan de migraine hoofdpijn en direct na een migraine-hoofdpijndag. Migrainepatiënten die voldeden aan de criteria voor 'lifetime depressie', rapporteerden meer acute depressieve symptomen op elke

dag van de migraine aanval, maar lieten ook toename zien tijdens de migraine-hoofdpijndag.

Ten slotte wordt in **hoofdstuk 9** een algemene discussie gepresenteerd en worden mogelijkheden voor toekomstig onderzoek voorgesteld.