

## **TELAAH LITERATUR: TERAPI ANTIBODI MONOKLONAL UNTUK MIGRAIN**

### **LITERATURE REVIEW: MONOCLONAL ANTIBODY THERAPY FOR MIGRAINE** *Owen Johannes Maliangkay\*, Timothy L. Batasina\*, Ferrdy Pratama Wijaya\*\*, Theresia Runtuwene\*\*\*, Arthur H.P. Mawuntu\*\*\**

*\*Peserta Program Pendidikan Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi/RSUP Prof. dr. R.D. Kandou;*

*\*\*Peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi/RSUP Prof. dr. R.D. Kandou;*

*\*\*\*Staf Pengajar, Bagian/KSM Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi/RSUP Prof. dr. R.D. Kandou Manado, Indonesia*

### **ABSTRAK**

Migrain merupakan salah satu jenis dari nyeri kepala primer yang umum terjadi dan seringkali memerlukan tatalaksana yang kompleks. Tatalaksananya dapat berupa terapi farmakologis dan nonfarmakologis serta terapi abortif dan pencegahan. *Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP)* mempunyai peranan penting dalam patomekanisme migrain dan mulai dimanfaatkan dalam terapi abortif maupun pencegahan. Terapi dengan target memblokir jalur CGRP dibagi menjadi terapi antagonis CGRP dan antibodi monoklonal (*monoclonal antibody/MAB*). Sejauh ini terdapat empat jenis terapi MAB yang menjanjikan untuk migrain. Klinisi perlu mengetahui terapi MAB untuk migrain karena akan menjadi terapi yang populer pada masa mendatang.

Kata kunci: migrain, antibodi monoklonal, *calcitonin gene-related peptide (CGRP)*.

### **ABSTRACT**

*Migraine headaches are one of the most frequent types of primary headaches, and they can be difficult to treat. Pharmacological and non-pharmacological therapy, as well as abortive and preventative therapy, are all options for treatment. Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) plays a key role in migraine pathophysiology and is now being employed as an abortive and preventive treatment. CGRP antagonist therapy and monoclonal antibodies (MAB) are two types of therapy that block the CGRP pathway. So far, four MAB treatments for migraine have shown promise. Clinicians should be familiar with MAB therapy for migraine since it is likely to become a popular treatment option in the future.*

*Keywords: migraine, monoclonal antibody (MAB), calcitonin gene-related peptide (CGRP).*

## PENDAHULUAN

Migrain merupakan salah satu jenis nyeri kepala primer kronis dan berulang yang ditandai dengan serangan nyeri kepala unilateral yang hebat. Gejala lain yang terkait migrain seperti mual, fotofobia, dan fonofobia.<sup>1,2</sup> Kata migrain berasal dari kata Yunani "hemikrania," yang kemudian dalam bahasa Latin diubah sebagai "hemigranea." Terjemahan bahasa Perancis dari istilah tersebut adalah "migraine". Berbagai literatur melaporkan bahwa penyakit ini telah mulai dilaporkan sejak berabad-abad yang lalu dan mungkin dialami oleh beberapa tokoh besar dalam sejarah. Migrain sendiri dianggap sebagai nyeri kepala akibat kelainan neurovaskular. Penyakit ini sifatnya kambuh-kambuhan dan dapat diturunkan. Lebih jauh, pasien migrain melaporkan berbagai tingkat hendaya sosial akibat penyakitnya.<sup>3</sup>

Migrain menyerang sekitar 10-15% dari populasi dunia, menyerang hingga 17% wanita dan 6% pria setiap tahunnya.<sup>2,4</sup> Migrain banyak dialami oleh pasien usia produktif. Sekitar 15 - 18% kasus migrain terjadi pada rentang usia 22 - 55 tahun. Migrain menduduki peringkat keenam dari seluruh penyakit serta peringkat pertama dari seluruh gangguan neurologi sebagai kelainan yang menyebabkan hendaya.<sup>5,6</sup>

Pemahaman kita tentang patomekanisme migrain mengalami banyak perubahan dalam empat puluh tahun terakhir. Pada awalnya ada teori vaskular migrain, yang menjelaskan bahwa nyeri kepala dihasilkan oleh vasodilatasi dan aura oleh vasokonstriksi, tetapi teori ini mulai ditinggalkan. Saat ini diyakini bahwa nyeri kepala migrain tergantung dari aktivasi dan sensitisasi jalur nyeri trigeminovaskular dan bahwa fenomena *cortical spreading depression* (CSD) memiliki korelasi neurofisiologis dengan aura migrain.<sup>2,7</sup>

Sebagian besar bukti tidak langsung menunjukkan bahwa perkembangan nyeri kepala migrain tergantung dari aktivasi dan sensitisasi aferen sensorik trigeminal yang mempersarafi struktur kranial, khususnya di lapisan meningen dan pembuluh darah besarnya. Belum jelas apakah nosisepsi migrain berasal dari pia mater, dura mater, atau struktur periarterial ekstrakranial. Ketiganya mungkin terlibat pada tingkat yang berbeda atau di subtipe migrain yang berbeda.<sup>5,7</sup>

Setelah pemahaman kita tentang kompleks trigeminovaskular berkembang, muncul lagi konsep tentang hubungan kompleks trigeminovaskular dan neuron-neuron

hipotalamus. Jaras aferen traktus trigeminotalamik bersinaps di beberapa nukleus talamus. Dalam perjalanan ke talamus, ada beberapa proyeksi kolateral yang beberapa nucleus lain seperti nukleus ventromedial rostral medula oblongata/*rostral ventromedial medulla* (RVM), lokus seroleus/*locus coeruleus* (LC), daerah periakuaduktal abu-abu/*periaqueductal gray* (PAG), dan hipotalamus.<sup>7</sup>

Selanjutnya, beberapa peneliti mulai mengamati peran suatu peptida yang berhubungan dengan inflamasi yaitu *calcitonin gene-related peptide* (CGRP). Terpaparnya meningen dengan molekul-molekul inflamasi, termasuk CGRP dan *nitric oxide* (NO) menunjukkan adanya hubungan antara fase aura dengan nyeri kepala karena meningen dipersarafi oleh serabut-serabut nyeri.<sup>6,7</sup>

### **Peran Calcitonin Gene-Related Peptide dalam Patomekanisme Migrain**

*Calcitonin gene-related peptide* adalah suatu peptida dengan 37 asam amino yang ditemukan pada tahun 1982 oleh Amara dkk. Temuan bahwa peptida ini merupakan suatu vasodilator kuat pada tahun 1980-an dan berbagai studi klinis yang dimulai pada tahun 1990/91 menimbulkan dugaan bahwa CGRP dapat

memainkan peran kunci dalam patomekanisme migrain.

Peptida ini secara luas ditemukan dalam saraf aferen trigeminal, sebagian besar di neuron sensorik tipe C. Reseptor CGRP dapat ditemukan di dalam neuron tipe A- $\delta$  dan sel glia satelit di dalam ganglion trigeminal.<sup>4,8</sup>  $\alpha$ -CGRP adalah produk akhir dari prekursor CGRP yang kemudian dibawa ke ujung sentral dan perifer kemudian disimpan di kedua ujung vesikel. Neuron ini termasuk ganglion radiks dorsal/*dorsal root ganglion* (DRG), ganglion vagal/*vagal ganglion* (VG), dan ganglion trigeminal/*trigeminal ganglion* (TG). Dengan demikian, CGRP telah ditemukan di sebagian besar neuron berukuran kecil dan beberapa neuron berukuran sedang.<sup>8</sup>

Sel glia satelit mengelilingi badan neuron dan berpartisipasi dalam pemrosesan sinyal dan transmisi di ganglion sensorik. NO mempromosikan relaksasi pembuluh darah, sebuah fenomena yang ditiru oleh CGRP dan terkait dengan patomekanisme migrain. Reseptor CGRP juga terdapat di pembuluh darah yang mensuplai otak. Sel otot polos pembuluh darah berada di dekat ujung saraf yang mengandung CGRP. Oleh karena itu, saraf yang melepaskan CGRP akan mengaktifkan reseptor CGRP otot polos dan

menyebabkan vasodilatasi melalui mekanisme neurogenik.<sup>8</sup> Menyusul penemuan awal CGRP, Edvinsson dan Goadsby menunjukkan bahwa CGRP dilepaskan dari saraf trigeminal selama serangan migrain dan menjadi vasodilator kuat pembuluh darah di meningen. Mereka menganggap bahwa CGRP merupakan molekul kunci dalam patomekanisme nyeri kepala primer termasuk migrain.<sup>5</sup>

Olesen juga membuktikan bahwa ketika diberikan ke pasien migrain, CGRP mampu memicu serangan migrain. Dia juga membuktikan bahwa obat yang memblokir CGRP atau antagonis CGRP dapat membantu mengobati migrain. Terdapat dua terapi migrain yang bekerja dengan cara memblokir CGRP yaitu antagonis CGRP dan antibodi monoclonal (*monoclonal antibody/MAB*). Pengobatan migrain dapat dibagi menjadi pengobatan akut dan pencegahan. Terapi antagonis CGRP yang sedang dikembangkan yaitu golongan obat gepant (Atogepant dan Rimegepant). Rimegepant adalah satu-satunya obat di kelasnya yang telah menunjukkan hasil positif, baik sebagai pengobatan migrain akut maupun pencegahan. Rimegepant tersedia dalam sediaan tablet dengan dosis 75mg dan penggunaannya sudah disetujui oleh asosiasi makanan dan obat di Amerika

Serikat sejak 2020 untuk pengobatan migrain akut. Efek samping yang paling sering timbul pada saat pemberian rimegepant biasanya mual. Atogepant dengan dosis 60mg dapat diberikan dalam jangka panjang dengan efek samping yang jarang timbul yaitu berupa infeksi saluran pernafasan atas, mual dan konstipasi. Atogepant juga aman diberikan dengan sumatriptan sebagai terapi migrain. Terapi antagonis CGRP generasi baru lainnya sementara masih dalam tahap uji klinis. Penggunaan obat golongan gepant dapat dijadikan alternatif untuk penderita migrain yang tidak responsif terhadap triptan dan yang memiliki kontraindikasi untuk penggunaan triptan seperti penyakit kardiovaskular.<sup>9,10</sup>

Dalam beberapa tahun terakhir ini, ide untuk memblokir jalur CGRP mengambil strategi baru yang memanfaatkan antibodi monoklonal/*monoclonal antibody* (MABs) untuk pencegahan serangan migrain. Antibodi monoklonal adalah antibodi sintetik yang direkayasa untuk menargetkan antigen tertentu. Dengan demikian, MAB berfungsi sebagai antibodi pengganti yang dapat memulihkan, meningkatkan, memodifikasi, atau meniru serangan sistem imun dari suatu antigen spesifik atau suatu sel yang memiliki antigen spesifik yang menjadi penanda sel

tersebut. Sedangkan terapi MAB dibagi menjadi 4; Fremanezumab, Erenumab, Galcanezumab, dan Eptinezumab.<sup>1,3</sup>

### **Antibodi Monoklonal Untuk Migrain**

Antibodi monoklonal yang menghambat jalur CGRP adalah pilihan pertama yang dirancang khusus untuk pencegahan serangan migrain.<sup>4</sup> Ditemukannya peran CGRP dalam patomekanisme migrain membuat MAB anti-CGRP menjadi terapi profilaksis yang menjanjikan untuk migrain.<sup>5</sup> Saat ini ada empat MAB yang terbukti mampu mengurangi setengah jumlah hari migrain dibandingkan dengan plasebo, dengan tingkat respons sekitar 50% pasien migrain.<sup>1,5</sup>

#### **1. Fremanezumab (TEV 48125):**

Fremanezumab merupakan hasil dari kloning imunoglobulin G (IgG) yang sangat banyak jumlahnya di sirkulasi darah dan dirancang agar memiliki potensi yang kecil untuk berinteraksi dengan obat lain karena memiliki afinitas tinggi untuk berikatan dengan CGRP dan bekerja sangat selektif sebagai inhibitor reseptor CGRP. Penelitian fase 3 menunjukkan bahwa fremanezumab yang diberikan secara subkutan mampu mengurangi jumlah hari nyeri kepala sebesar 4,3 – 4,6 hari per bulan sedangkan placebo hanya menghasilkan pengurangan 2,5 hari

per bulan. Selain itu, ditemukan juga bahwa fremanezumab dapat menghasilkan penurunan jumlah hari nyeri kepala sebesar  $\geq 50\%$ , penurunan jumlah obat yang digunakan, serta peningkatan kualitas hidup yang diukur dengan skor *Headache Impact Test* (HIT-6). Lebih lanjut, penelitian ini menunjukkan hasil yang sebanding antara pemberian fremanezumab dalam dua bulan (dosis awal 675mg dilanjutkan dengan dosis 225mg pada dua bulan berikutnya) dibanding fremanezumab dosis tunggal (675mg) yang dilanjutkan dengan plasebo.<sup>2,5</sup> Penelitian fase 4 yang dilakukan oleh Goadsby dkk, pemberian fremanezumab setiap 3 bulan setiap bulan dapat ditoleransi dengan baik dan menunjukkan hasil perbaikan berkelanjutan dari serangan migrain bulanan, jumlah hari nyeri kepala, dan angka kecacatan terkait nyeri kepala hingga 12 bulan pasien dengan migrain. Pemberian fremanezumab jangka panjang juga terbukti aman, efektif dan dapat ditoleransi dengan baik. Efek samping yang paling sering muncul pada saat pemberian fremanezumab adalah nyeri dan eritema di lokasi penyuntikan.<sup>11</sup>

#### **2. Erenumab (AMG 334):** Obat ini secara selektif berpotensi

menduduki reseptor atau memblokir reseptor CGRP. Erenumab tersedia dalam 2 dosis yaitu 70mg dan 140mg yang diberikan secara injeksi subkutan.<sup>12</sup> Dalam penelitian fase 3, ditemukan bahwa erenumab yang diberikan dengan dosis 70mg dan 140mg subkutan dapat menurunkan jumlah hari migrain sebanyak 3,2–3,7 hari sedangkan plasebo hanya berkurang 1,8 hari. Ditemukan juga bahwa bila dibandingkan dengan plasebo, erenumab mampu mengurangi jumlah hari migrain sebanyak >50% setiap bulan, mengurangi hari dengan penggunaan obat migrain akut, dan meningkatkan kualitas hidup sehari-hari yang diukur dengan skor *Migraine Physical Function Impact Diary* (MPFID). Penggunaan dosis 70mg atau 140mg juga memberikan hasil yang sebanding.<sup>7,8,9</sup> Studi LIBERTY yang dilakukan oleh Goadsby dkk menunjukkan efektifitas yang berkelanjutan dari pemberian terapi erenumab selama satu tahun di populasi pasien dengan migrain episodik. Efek samping yang paling sering timbul pada saat pemberian Erenumab dalam penelitian ini ringan sampai sedang yaitu berupa nasofaringitis dan influenza<sup>13</sup>

### **3. Galcanezumab (LY 2951742):**

Galcanezumab adalah *humanized* antibodi yang sangat spesifik dan kuat untuk berikatan dengan CGRP.<sup>14</sup> Efek CGRP dihalangi dengan mengikat CGRP, yang mencegahnya mengikat reseptor CGRP. Penelitian fase 2 menemukan bahwa pemberian galcanezumab mengurangi jumlah hari nyeri kepala migrain per bulan bila dibandingkan dengan plasebo. Ditemukan juga bahwa galcanezumab dapat meningkatkan kualitas hidup, yang diukur dengan HIT-6 dan *Migraine Specific Quality of Life* (MSQL).<sup>6</sup> Penelitian fase 3 menunjukkan galcanezumab dengan dosis *loading* 240mg/bulan dilanjutkan dengan rumatan 120mg/bulan lebih unggul daripada plasebo dalam mengurangi jumlah hari nyeri kepala migrain episodik dan migrain kronik. Galcanezumab adalah pengobatan baru yang menjanjikan dan efektif juga untuk profilaksis migrain. Efek samping yang paling sering timbul pada pemberian galcanezumab selama penelitian adalah nyeri di tempat penyuntikan dan infeksi saluran pernafasan atas. Profil keamanan dan efektivitas pemberian galcanezumab sebagai tatalaksana

migrain masih memerlukan penelitian fase lanjutan.<sup>14,15</sup>

- 4. Eptinezumab (ALD 403):** Antibodi monoklonal ini berikatan dengan CGRP dan menghalangi CGRP yang akan berikatan dengan reseptor. Penelitian fase 2 menemukan bahwa pemberian eptinezumab secara intravena menghasilkan pengurangan hari migrain dibandingkan dengan plasebo. Peningkatan kualitas hidup terkait migrain (diukur dengan HIT-6 dan MSQL) lebih tinggi di dalam kelompok eptinezumab dibandingkan placebo tetapi perbedaan ini tidak diuji kemaknaannya.<sup>5,6</sup> Penelitian fase 3 menunjukkan eptinezumab sebagai profilaksis migrain diberikan secara intravena dengan dosis 100 mg setiap 3 bulan dibandingkan plasebo dan tidak menunjukkan interaksi obat. Penelitian telah menunjukkan bahwa eptinezumab adalah terapi profilaksis yang efektif terhadap migrain yang mulai menunjukkan efeknya dari hari pertama pemberian, yang terjaga

efektivitasnya dan konsisten selama satu tahun pemberian di dosis 100 mg dan 300 mg. Pemberian itu juga ditemukan efektif dalam mengurangi durasi nyeri kepala selama serangan migrain akut. Efek samping yang paling sering timbul sama seperti MAB lainnya yaitu infeksi saluran pernapasan atas dan sinusitis yang biasanya ringan.<sup>16,17</sup>

## **PENUTUP**

Terapi MAB yang menargetkan CGRP efektif dalam penatalaksanaan migrain. Prinsip pengobatan berbagai agen MAB CGRP adalah menghambat jalur CGRP, berikatan dengan CGRP, mencegah CGRP berikatan dengan reseptornya, maupun berikatan dengan reseptor CGRP. Dalam hal efek samping, dilaporkan terjadi beberapa kejadian peningkatan enzim liver, nyeri, indurasi eritema dan efek kardiovaskular. Namun demikian, semuanya tidak mengakibatkan masalah yang serius. Kehadiran obat-obatan ini di Indonesia mungkin tidak lama lagi sehingga klinisi perlu mempelajarinya terlebih dahulu.

## **DAFTAR PUSTAKA**

1. Kielbasa W, Helton DL. A new era for migraine: Pharmacokinetic and pharmacodynamic insights into monoclonal antibodies with a focus on galcanezumab, an anti-CGRP antibody. *Cephalalgia*. 2019 Sep;39(10):1284–97.

2. Pescador Ruschel MA, De Jesus O. Migraine Headache. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
3. Burstein R, Nosedá R, Borsook D. Migraine: Multiple processes, complex pathophysiology. *Journal of Neuroscience*. 2015;35(17):6619–29.
4. Raffaelli B, Neeb L, Reuter U. Monoclonal antibodies for the prevention of migraine. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2019 Dec 2;19(12):1307–17.
5. Goadsby PJ, Holland PR. Pathophysiology of Migraine. *Neurologic Clinics*. 2019 Nov;37(4):651–71.
6. Tuda AEJ, Ritung N, Mawuntu AHP. MIGREN: PATOMEKANISME, DIAGNOSIS, DAN PENATALAKSANAAN. 2020;3:13.
7. Pietrobon D, Moskowitz MA. Pathophysiology of Migraine. *Annu Rev Physiol*. 2013 Feb 10;75(1):365–91.
8. Brain SD, Geppetti P, editors. Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) Mechanisms: Focus on Migraine. Cham: Springer International Publishing; 2019. (Handbook of Experimental Pharmacology; vol. 255).
9. Moreno-Ajona D, Villar-Martínez MD, Goadsby PJ. New Generation Gepants: Migraine Acute and Preventive Medications. *JCM*. 2022 Mar 16;11(6):1656.
10. Ashina M, Buse DC, Ashina H, Pozo-Rosich P, Peres MFP, Lee MJ, et al. Migraine: integrated approaches to clinical management and emerging treatments. *The Lancet*. 2021 Apr;397(10283):1505–18.
11. Goadsby PJ, Silberstein SD, Yeung PP, Cohen JM, Ning X, Yang R, et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of fremanezumab in migraine: A randomized study. *Neurology*. 2020 Nov 3;95(18):e2487–99.
12. Andreou AP, Fuccaro M, Lambru G. The role of erenumab in the treatment of migraine. *Ther Adv Neurol Disord*. 2020 Jan;13:175628642092711.
13. Goadsby PJ, Reuter U, Lanteri-Minet M, Paiva da Silva Lima G, Hours-Zesiger P, Fernandes C, et al. Long-term Efficacy and Safety of Erenumab: Results From 64 Weeks of the LIBERTY Study. *Neurology*. 2021 Jun 1;96(22):e2724–35.
14. Gklinos P, Mitsikostas D. The Role of Galcanezumab in Migraine Prevention: Existing Data and Future Directions. *Pharmaceuticals*. 2021 Mar 9;14(3):245.
15. Ament M, Day K, Stauffer VL, Skljarevski V, Rettiganti M, Pearlman E, et al. Effect of galcanezumab on severity and symptoms of migraine in phase 3 trials in patients with episodic or chronic migraine. *J Headache Pain*. 2021 Dec;22(1):6.
16. Datta A, Maryala S, John R. A Review of Eptinezumab Use in Migraine. *Cureus*. 2021 Sep 16.
17. Winner PK, McAllister P, Chakhava G, Ailani J, Ettrup A, Krog Josiassen M, et al. Effects of Intravenous Eptinezumab vs Placebo on Headache Pain and Most

Bothersome Symptom When Initiated During a Migraine Attack: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021 Jun 15;325(23):2348.