

厄瑞奴单抗预防性治疗成人偏头痛有效性和安全性的系统评价

林燕 陈邓 徐达 刘凌

【摘要】 目的 系统评价厄瑞奴单抗预防性治疗成人偏头痛的有效性和安全性。方法 以 Erenumab OR AMG334 AND Migraine、厄瑞奴单抗 AND 偏头痛计算机检索 2001 年 1 月 1 日–2018 年 8 月 1 日美国国立医学图书馆生物医学信息检索系统(PubMed)、Cochrane 图书馆和中国知网中国知识基础设施工程、万方数据库、维普数据库,以及 Google Scholar 互联网检索关于厄瑞奴单抗预防性治疗成人偏头痛的随机对照临床试验,采用 Jadad 量表评价文献质量。结果 共获得 68 篇英文文献,经剔除重复和不符合纳入与排除标准的文献,最终纳入 4 篇高质量(Jadad 评分 ≥ 4 分)文献共 2682 例成年偏头痛患者(厄瑞奴单抗组 1626 例,对照组 1056 例)。结果显示:(1)厄瑞奴单抗 70 mg 组和 140 mg 组治疗有效率(每月偏头痛天数减少 $\geq 50\%$ 比例)、每月偏头痛减少天数、每月应用特异性药物减少天数以及偏头痛物理功能影响日记-日常生活部分和身体影响部分评分均优于对照组。(2)厄瑞奴单抗组与对照组药物不良反应发生率差异无统计学意义,且不良反应较轻微,主要包括注射部位疼痛、上呼吸道感染、鼻咽炎等,因药物不良反应而中断试验的病例数极少。结论 厄瑞奴单抗预防性治疗成人偏头痛安全、有效。

【关键词】 偏头痛; 厄瑞奴单抗(非 MeSH 词); 成年人

Efficacy and safety of erenumab in the preventive treatment of migraine in adults: a systematic review

LIN Yan, CHEN Deng, XU Da, LIU Ling

Department of Neurology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China

Corresponding author: LIU Ling (Email: zjllxx1968@163.com)

【Abstract】 Objective To systematically evaluate the clinical efficacy and safety of erenumab in the preventive treatment of migraine in adults. **Methods** Taking Erenumab or AMG334 AND Migraine as search terms, retrieve in databases such as PubMed, Cochrane Library, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang Data and VIP, and search engines such as Google Scholar, in order to collect randomized controlled trials (RCTs) of erenumab in the preventive treatment of adult migraine from January 1, 2001 to August 1, 2018. Jadad Scale was used to evaluate the quality of literatures. **Results** A total of 68 English articles were enrolled after preliminary searching, and 4 high-quality RCTs (Jadad score ≥ 4) with a total of 2682 cases (1626 cases in erenumab group and 1056 cases in placebo group) were finally included after excluding duplicates and those not meeting the inclusion criteria. The results were as follows: 1) compared with placebo, erenumab (70 mg/4 weeks or per month, 140 mg/4 weeks) was more effective (effective defined as $\geq 50\%$ reduction from baseline migraine days per month) and showed significantly higher efficacy in reducing migraine days per month, the use of migraine-specific medication, Migraine Physical Function Impact Diary on Everyday Activities and Physical Impairment (MPFID-EA and MPFID-PI) in treating migraine patients. 2) The incidence of adverse reactions was low and mild, and there was no significant difference compared with placebo. Common adverse reactions included injection site pain, upper respiratory tract infection, nasopharyngitis, etc. There were very few patients who discontinued treatment due to adverse drug reactions. **Conclusions** Erenumab is safe and effective in the preventive treatment of migraine in adults.

【Key words】 Migraine; Erenumab (not in MeSH); Adult

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2018.09.004

作者单位:610041 成都,四川大学华西医院神经内科

通讯作者:刘凌(Email:zjllxx1968@163.com)

偏头痛(migraine)是临床常见的慢性神经血管性疾病,其特征为反复发作、单侧或双侧搏动性剧烈头痛,多发生于偏侧头部,可合并自主神经功能障碍如恶心、呕吐、畏光、畏声等,约 1/3 患者发病前出现神经系统先兆症状^[1]。来自美国的调查数据显示,约 18%的女性和 6.5%的男性罹患偏头痛^[2]。我国偏头痛患病率约为 9.3%,女性与男性比例约为 3 : 1^[3]。除疾病本身痛苦外,偏头痛还可以导致脑白质病变、认知功能障碍、无症状性后循环缺血性卒中等^[4]。笔者既往的系统评价显示,偏头痛发作频率与缺血性卒中风险呈正相关^[5]。慢性偏头痛反复发作,不仅严重影响生活质量,而且增加心脑血管事件的风险^[6]。有文献报道,偏头痛导致的失能约占全球失能的 3%^[7]。此外,偏头痛还可以与多种疾病如焦虑、抑郁等共病,增加疾病负担^[8]。一项回顾性研究显示,存在传统脑卒中危险因素的偏头痛患者强烈建议预防性治疗^[9]。亦有研究显示,高达 38%的偏头痛患者需预防性治疗,但实际仅 3%~13%患者接受预防性治疗,存在巨大的治疗缺口^[10]。目前,我国对偏头痛的治疗仍存在很大不足,主要体现在预防性治疗不充分、就诊率不高和镇痛药应用过度等方面^[11]。

偏头痛的药物治疗包括发作期治疗和发作间期预防性治疗。预防性治疗的目的在于减少急性发作频率,增加急性期药物治疗的有效性,降低不适感和丧失工作能力造成的损失^[12]。国内外指南推荐用于偏头痛预防性治疗的传统药物种类繁多,主要包括非甾体抗炎药(NSAID)、钙拮抗剂(氟桂利嗪)、抗癫痫药物(托吡酯、双丙戊酸钠/丙戊酸钠)、 β 受体阻断剂(普萘洛尔、美托洛尔)、抗抑郁药(阿米替林、文拉法辛)等^[4,13-14],但特异性均较低,预防性治疗仍有问题^[15-16]。

降钙素基因相关肽(CGRP)在偏头痛病理生理学过程中发挥至关重要的作用。近年研发的旨在阻断其活性的药物——抗降钙素基因相关肽单克隆抗体已应用于偏头痛的预防性治疗,有望从根本上改变偏头痛预防性治疗的现状。目前研发的抗降钙素基因相关肽单克隆抗体 ALD403(eptinezumab)、LY2951742(galcanezumab)和 TEV48125(fremanezumab)的Ⅲ期临床试验结果均呈阳性,已经或即将向美国食品与药品管理局(FDA)提交上市申请。与上述直接靶向降钙素基因相关肽的单克隆抗体相比,厄瑞奴单抗(erenumab)

的作用机制较为独特,通过靶向降钙素基因相关肽受体以预防性治疗偏头痛^[17],且具有较高的特异性和亲和力,并于 2018 年 5 月 17 日经美国食品与药品管理局批准上市,用于偏头痛的预防性治疗。本研究旨在系统收集厄瑞奴单抗预防性治疗成人偏头痛的临床试验并进行分析,评价其有效性和安全性,以为成人偏头痛的预防性治疗提供循证依据。

资料与方法

一、文献检索

参照 PRISMA 原则^[18],采用预先设计的文献检索策略,分别以 Erenumab OR AMG334 AND Migraine、厄瑞奴单抗 AND 偏头痛为检索式,计算机检索美国国立医学图书馆生物医学信息检索系统(PubMed)、Cochrane 图书馆和中国知网中国知识基础设施工程(CNKI)、万方数据库、维普数据库(VIP)等国内外知名数据库,以及 Google Scholar 等搜索引擎互联网检索关于厄瑞奴单抗预防性治疗成人偏头痛的随机对照临床试验。语种限制为中英文,检索时间设置为 2001 年 1 月 1 日-2018 年 8 月 1 日。

二、纳入与排除标准

1. 纳入标准 (1)研究类型:厄瑞奴单抗预防性治疗成人偏头痛的随机对照临床试验。(2)研究对象:①偏头痛的诊断符合国际头痛疾病分类第 2 版和第 3 版(ICHD-II 和 ICHD-III)的诊断标准^[19-20]。②年龄 18~65 岁。③性别、种族、国籍、受教育程度不限。④偏头痛(有或无先兆)病史 > 1 年或慢性偏头痛。⑤排除发病年龄 > 50 岁,或者丛集性头痛或偏瘫型偏头痛(HM)病史,或者基线期前或期间 4 个月内接受肉毒毒素和 2 个月前应用预防偏头痛的装置或程序的患者。(3)干预措施:试验组皮下注射不同剂量(7、21、70 和 140 mg)厄瑞奴单抗,对照组予安慰剂治疗。(4)结局指标:①主要结局指标,包括治疗有效率(与基线相比,每月偏头痛天数减少 \geq 50%比例);与基线相比,每月偏头痛天数变化;与基线相比,每月应用特异性药物天数变化;偏头痛物理功能影响日记(MPFID)评分。②次要结局指标,包括药物不良反应。

2. 排除标准 (1)非随机对照临床试验,如 Meta 分析、综述、动物实验和个案报道等。(2)研究对象的纳入与排除标准不明确或不合理。(3)干预措施为厄瑞奴单抗联合其他药物预防性治疗偏头痛。(4)结局指标不明确或非量化指标。(5)随访

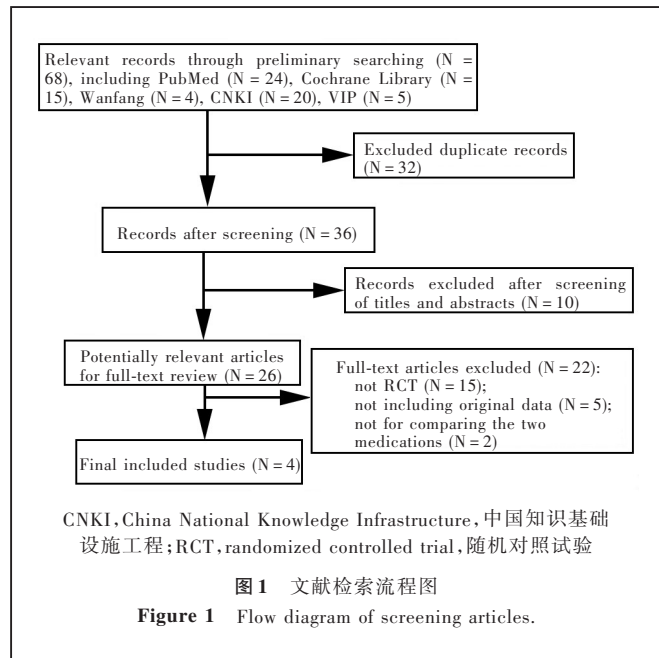
结束时计数不明确(有效与无效、失访与退出、生存与死亡病例数未阐明),临床资料不完整或重复研究,文献质量较低。

三、文献筛选和数据提取

由两位相互独立的评价者根据纳入与排除标准,分别对文献进行筛选。首先,通过阅读文题和摘要,剔除重复和不符合纳入标准者;其次,对可能纳入的文献进一步阅读全文并交叉核对结果;最后,对存有异议的文献,由两位评价者共同讨论协商,仍不能取得一致意见时,与第三位评价者讨论后决定。对资料存疑或资料缺失的文献,通过与作者或通讯作者联系,尽可能获得确认或补充。对符合纳入标准的文献提取以下数据资料:(1)一般资料,包括文题、作者、来自国家或地区、发表日期等。(2)研究特征,包括研究对象的一般资料如性别、年龄、各组基线可比性,干预措施,治疗时间,随访时间等。(3)研究设计细节,包括分组方法、随机、开放、单盲或双盲、失访病例数和失访处理等。(4)结局指标,包括主要结局指标(治疗有效率;与基线相比,每月偏头痛天数变化;与基线相比,每月应用特异性药物天数变化;MPFID评分)和次要结局指标(药物不良反应)。

四、文献质量评价

参照Jadad量表^[21]质量评价标准对文献质量进行评价,如果一项试验经过补充资料多次发表,则选择资料最全的一次。(1)随机分组序列的产生方法:通过计算机产生的随机分组序列或随机数字表法产生的序列,2分;试验中提到随机分配,但文中未交待随机序列的产生方法,1分;半随机或准随机试验,指采用交替分配病例的方法,如按照入院顺序、出生日期单双数,0分。(2)随机化隐藏:由医疗中心或药房控制分配方案、采用编号一致的容器、现场计算机控制、采用密封不透光的信封或其他临床医师或受试者无法预知分配序列的方法,2分;仅表明采用随机数字表法或其他随机分配方案,1分;交替分配、系列号、系列编码信封和任何不能阻止分组可预测性的措施或未采用随机化隐藏,0分。(3)双盲法:描述实施双盲的具体方法并被认为是恰当的,如采用完全一致的安慰剂,2分;文中若仅提及双盲但方法不恰当,1分;文献中若未提及盲法,0分。(4)退出与失访:对退出与失访的病例数以及退出理由进行详细描述,1分;未提及退出或失访,0分。总评分7分,评分 ≥ 4 分者为高质量文



献、 < 4 分者为低质量文献。

结 果

一、文献检索结果

经初步检索共获得相关文献68篇,均为英文文献,阅读文题和摘要并剔除重复文献42篇;进一步阅读全文,剔除不符合纳入与排除标准文献22篇,最终纳入4篇英文文献^[17,22-24]共2682例成年偏头痛患者(厄瑞奴单抗组1626例,对照组1056例),均为高质量文献(Jadad评分 ≥ 4 分)。文献检索流程图参见图1,所纳入临床研究的基线资料和质量评价结果参见表1。

二、临床疗效评价

1. 治疗有效率 有4项临床研究^[17,22-24]共计2612例成年偏头痛患者(厄瑞奴单抗组1583例,对照组1029例)比较厄瑞奴单抗与安慰剂预防性治疗成人偏头痛的有效率。3项研究^[17,22-23]皮下注射厄瑞奴单抗70 mg(1次/4周)、1项研究^[24]皮下注射厄瑞奴单抗70 mg(1次/月),结果显示,厄瑞奴单抗组治疗有效率(与基线相比,每月偏头痛天数减少 $\geq 50\%$ 比例)分别为46.46%(46/99)、43.27%(135/312)、39.89%(75/188)和39.72%(112/282),对照组分别为29.86%(43/144)、26.58%(84/316)、23.49%(66/281)和29.51%(85/288),组间差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);其中2项临床研究^[17,23]皮下注射厄瑞奴单抗140 mg(1次/4周),治疗有效率分别为

表 1 所纳入 4 项临床研究的基线资料和质量评价

Table 1. Baseline materials and quality assessment results of 4 included studies

Study	Diagnosis	Group	N	Sex [case (%)]		Age (year)	Duration (week)	Outcome	Jadad (score)
				Male	Female				
Sun, et al ^[22] (2016)	Migraine	Erenumab 7 mg (once/4 weeks)	108	20 (18.52)	88 (81.48)	18-60	12	50% responder rate Migraine days per month change from baseline Adverse events	7
		Erenumab 21 mg (once/4 weeks)	108	21 (19.44)	87 (80.56)				
		Erenumab 70 mg (once/4 weeks)	107	25 (23.36)	82 (76.64)				
		Placebo	160	28 (17.50)	132 (82.50)				
Goadsby, et al ^[17] (2017)	Migraine	Erenumab 70 mg (once/4 weeks)	317	49 (15.46)	268 (84.54)	18-65	24	50% responder rate Migraine days per month change from baseline Days of use of acute migraine - specific medication per month change from baseline MPFID score change from baseline Adverse events	6
		Erenumab 140 mg (once/4 weeks)	319	47 (14.73)	272 (85.27)				
		Placebo	319	45 (14.11)	274 (85.89)				
Tepper, et al ^[23] (2017)	Chronic migraine	Erenumab 70 mg (once/4 weeks)	191	25 (13.09)	166 (86.91)	18-65	12	50% responder rate Migraine days per month change from baseline Days of use of acute migraine - specific medication per month change from baseline Adverse events	7
		Erenumab 140 mg (once/4 weeks)	190	30 (15.79)	160 (84.21)				
		Placebo	286	60 (20.98)	226 (79.02)				
Dodick, et al ^[24] (2018)	Migraine	Erenumab 70 mg (once per month)	286	41 (14.34)	245 (85.66)	18-65	12	50% responder rate Migraine days per month change from baseline Days of use of acute migraine - specific medication per month change from baseline MPFID score change from baseline Adverse events	7
		Placebo	291	44 (15.12)	247 (84.88)				

MPFID, Migraine Physical Function Impact Diary, 偏头痛物理功能影响日记

50% (159/318) 和 41.18% (77/187), 均高于对照组 [26.58% (84/316) 和 23.49% (66/281)] 且差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$); 仅 1 项研究^[22]皮下注射低剂量 [7 mg (1 次/4 周) 和 21 mg (1 次/4 周)] 厄瑞奴单抗, 治疗有效率分别为 28.85% (30/104) 和 34.41% (32/93), 与对照组 [29.86% (43/144)] 差异无统计学意义 ($P = 0.820, 0.440$)。

2. 与基线相比每月偏头痛天数变化 有 4 项临床研究^[17, 22-24]共 2638 例成年偏头痛患者 (厄瑞奴单抗组 1600 例, 对照组 1038 例) 以与基线相比每月偏头痛天数变化为结局指标。3 项研究^[17, 22, 24]纳入伴或不伴先兆的偏头痛患者, 予以厄瑞奴单抗 70 mg (1 次/4 周或 1 次/周) 皮下注射后, 每月偏头痛天数较基线减少 (3.4 ± 0.4)、(3.2 ± 0.2) 和 (2.9 ± 0.2) d, 对照组减少 (2.3 ± 0.3)、(1.8 ± 0.2) 和 (1.8 ± 0.2) d, 组间差异具有统计学意义 (均 $P < 0.05$); 其中 1 项临床研究^[17]还予以厄瑞奴单抗 140 mg (1 次/4 周) 皮下注射, 每月偏头痛天数较基线减少 (3.7 ± 0.2) d, 多于对照组 [(1.8 ± 0.2) d] 且差异有统计学意义 ($P < 0.001$); 1 项研究^[22]予以低剂量 [7 mg (1 次/4 周) 和 21 mg (1 次/4 周)] 厄瑞奴单抗皮下注射, 每月偏头痛天数较基线减少 (2.2 ± 0.4) 和 (2.4 ± 0.4) d, 与对照

组 [(2.3 ± 0.3) d] 差异无统计学意义 ($P = 0.820, 0.830$)。仅 1 项研究^[23]纳入慢性偏头痛患者, 分别予以厄瑞奴单抗 70 mg (1 次/4 周) 和 140 mg (1 次/4 周) 皮下注射, 每月偏头痛天数较基线减少 (19.7 ± 4.4) 和 (17.8 ± 4.7) d, 多于对照组 [(18.2 ± 4.7) d] 且差异有统计学意义 ($P < 0.001$); 至随访的最后 4 周, 厄瑞奴单抗 70 mg 组和 140 mg 组每月偏头痛天数较基线减少 (6.6 ± 0.4) 和 (6.6 ± 0.4) d, 多于对照组 [(4.2 ± 0.4) d] 且差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。

3. 与基线相比每月应用特异性药物天数变化 有 3 项临床研究^[17, 23-24]纳入 2172 例成年偏头痛患者 (厄瑞奴单抗组 1287 例, 对照组 885 例) 以与基线相比每月应用特异性药物天数变化为结局指标。Goadsby 等^[17]予以厄瑞奴单抗 70 mg (1 次/4 周) 和 140 mg (1 次/4 周) 以及安慰剂预防性治疗成人偏头痛, 每月应用特异性药物天数较基线减少 (1.1 ± 0.1)、(1.6 ± 0.1) 和 (0.2 ± 0.1) d, 厄瑞奴单抗 70 mg 组 (312 例) 和 140 mg 组 (318 例) 多于对照组 (316 例) 且差异有统计学意义 (均 $P < 0.001$); Tepper 等^[23]亦予以厄瑞奴单抗 70 mg (1 次/4 周) 和 140 mg (1 次/4 周) 以及安慰剂预防性治疗成人偏头痛, 发现每月应用特异性药物天数较基线分别减少 (3.5 ± 0.3)、($4.1 \pm$

0.3)和(1.6±0.2) d,厄瑞奴单抗 70 mg 组(188 例)和 140 mg 组(187 例)均多于对照组(281 例)且差异有统计学意义($P < 0.001$);Dodick 等^[24]分别予厄瑞奴单抗 70 mg(1 次/月)和安慰剂预防性治疗成人偏头痛,每月应用特异性药物天数较基线减少(1.2±0.1)和(0.6±0.1) d,厄瑞奴单抗组(282 例)多于对照组(288 例)且差异有统计学意义($P = 0.020$)。

4. MPFID 评分 MPFID 评分包括偏头痛物理功能影响日记-日常生活部分(MPFID-EA)评分和偏头痛物理功能影响日记-身体影响部分(MPFID-PI)评分,MPFID-EA 评分为 0~100 分,评分越高、偏头痛干扰日常生活越显著;MPFID-PI 评分为 0~100 分,评分越高、偏头痛引起的身体损害越严重。有 2 项研究^[17,24]共 1516 例成年偏头痛患者(厄瑞奴单抗组 912 例,对照组 604 例)以 MPFID 评分为结局指标。Goadsby 等^[17]的研究显示,与基线相比,厄瑞奴单抗 70 mg 组(312 例)、厄瑞奴单抗 140 mg 组(318 例)和对照组(316 例)MPFID-EA 评分分别降低 5.5、5.9 和 3.3 分,厄瑞奴单抗组高于对照组且差异有统计学意义(均 $P < 0.001$);MPFID-PI 评分分别降低 4.2、4.8 和 2.4 分,厄瑞奴单抗组高于对照组且差异有统计学意义(均 $P < 0.001$)。Dodick 等^[24]的研究显示,厄瑞奴单抗 70 mg 组(282 例)和对照组(288 例)MPFID-EA 评分减少 $\geq 5\%$ 比例分别为 40.43%(114/282)和 35.76%(103/288),MPFID-PI 评分减少 $\geq 5\%$ 比例分别为 32.98%(93/282)和 27.08%(78/288),厄瑞奴单抗 70 mg 组有优于对照组的趋势但差异未达到统计学意义($P > 0.05$)。

5. 药物不良反应 有 4 项临床研究^[17,22-24]共 2656 例成年偏头痛患者(厄瑞奴单抗组 1613 例,对照组 1043 例)以厄瑞奴单抗不良反应为结局指标。Sun 等^[22]的研究显示,厄瑞奴单抗 7 mg 组、21 mg 组、70 mg 组和对照组药物不良反应发生率分别为 50%(54/108)、51.43%(54/105)、53.77%(57/106)和 53.59%(82/153),常见药物不良反应包括鼻咽炎(最常见)、疲劳、头痛、偏头痛、恶心、腰背部疼痛、上呼吸道感染、流行性感、咳嗽、腹泻、关节痛、肌肉紧绷感;厄瑞奴单抗组 319 例患者中 16 例[包括 7 mg 组 6 例(5.56%,6/108)、21 mg 组 5 例(4.76%,5/105)、70 mg 组 5 例(4.72%,5/106)]和对照组 153 例患者中 5 例(3.27%)发生注射部位反应,程度均较轻微;厄瑞奴单抗 7 mg 组、21 mg 组、70 mg 组和对照组因不良事件导致试验中断的比例分别为 1.85%(2/108)、

1.90%(2/105)、2.83%(3/106)和 1.31%(2/153);厄瑞奴单抗各亚组发生不良事件的次数相仿,7 mg 组和 70 mg 组各 1 例发生严重不良事件,但与厄瑞奴单抗治疗无关;厄瑞奴单抗组 317 例患者中 33 例[10.41%,包括 7 mg 组 13 例(12.04%,13/108)、21 mg 组 12 例(11.54%,12/104)、70 mg 组 8 例(7.62%,8/105)]检测到抗厄瑞奴单抗结合抗体,其中 9 例(2.84%)存在中和抗体[包括 7 mg 组 5 例(4.63%,5/108)、21 mg 组 3 例(2.88%,3/104)、70 mg 组 1 例(0.95%,1/105)],分析抗厄瑞奴单抗结合抗体阳性患者不良事件发生率及其与抗厄瑞奴单抗结合抗体形成时间的关系,抗厄瑞奴单抗结合抗体阳性与不良事件之间无明显关联性。Goadsby 等^[17]的研究显示,厄瑞奴单抗 70 mg 组、140 mg 组和对照组药物不良反应发生率分别为 57.32%(180/314)、55.49%(177/319)和 63.01%(201/319);常见不良反应包括鼻咽炎(最常见)、上呼吸道感染、鼻窦炎、关节痛、疲劳、恶心、流行性感、尿路感染、背部疼痛、注射部位疼痛、偏头痛;3 组严重不良反应发生率分别为 2.55%(8/314)、1.88%(6/319)和 2.19%(7/319);因不良事件导致试验中断的比例分别为 2.23%(7/314)、2.19%(7/319)和 2.51%(8/319),组间差异无统计学意义($P > 0.05$);厄瑞奴单抗组 628 例患者中 35 例(5.57%,包括 70 mg 组 8%和 140 mg 组 3.2%)抗厄瑞奴单抗结合抗体阳性,其中 70 mg 组有 0.2%患者中和抗体阳性。Tepper 等^[23]的研究显示,厄瑞奴单抗 70 mg 组、140 mg 组和对照组药物不良反应发生率分别为 43.68%(83/190)、46.81%(88/188)和 39.01%(110/282),常见不良反应包括注射部位疼痛、上呼吸道感染、恶心、鼻咽炎、便秘、肌痉挛、偏头痛;3 组严重不良反应发生率分别为 3.16%(6/190)、1.06%(2/188)和 2.48%(7/282),组间差异无统计学意义($P > 0.05$);厄瑞奴单抗 140 mg 组和对照组各 2 例因不良反应导致试验中断;厄瑞奴单抗组 333 例患者中 14 例[4.20%,包括 70 mg 组 11 例(6.08%,11/183)和 140 mg 组 3 例(2%,3/150)]检测到抗厄瑞奴单抗结合抗体,均未检测到中和抗体,分析抗厄瑞奴单抗结合抗体阳性与不良事件发生率之间的关系,二者无明显关联性。Dodick 等^[24]的研究显示,厄瑞奴单抗 70 mg 组和对照组轻微不良反应发生率为 48.06%(136/283)和 54.67%(158/289),严重不良反应发生率为 1.06%(3/283)和 1.73%(5/289),组间差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),常见不良反应包括上

呼吸道感染、注射部位疼痛、鼻咽炎、流行性感、疲劳、恶心、偏头痛、鼻窦炎、便秘,严重不良反应包括偏头痛、椎间盘突出症、尿路感染、胆囊炎急性发作、侧腹疼痛、超敏反应、低钠血症、子宫平滑肌瘤;两组因药物不良反应导致试验中断比例分别为 1.77% (5/283) 和 0.35% (1/289);厄瑞单抗 70 mg 组 280 例患者中 12 例 (4.29%) 治疗后检测出抗厄瑞单抗结合抗体,其中 1 例基线时抗厄瑞单抗结合抗体即阳性,1 例治疗第 4 周时中和抗体瞬时阳性。4 项研究均对血液化学、心电图和生命体征进行观察,未出现有临床意义的变化,后续研究进行为期 1 年的开放标签试验,不良事件类型和性质及其发生率与既往研究相比,未见新的安全问题^[25]。

讨 论

本系统评价共纳入 4 项随机对照临床试验计 2682 例成年偏头痛患者,探讨厄瑞单抗预防性治疗偏头痛的有效性和安全性,结果显示,厄瑞单抗 70 mg 或 140 mg 预防性治疗成人偏头痛的有效率 (每月偏头痛天数减少 $\geq 50\%$ 比例)、每月偏头痛减少天数、每月应用特异性药物减少天数、MPFID 评分均优于对照组,药物不良反应发生率低且轻微,常见不良反应主要是注射部位疼痛、上呼吸道感染、鼻咽炎等,因药物不良反应而中断试验的病例数极少,表明厄瑞单抗预防性治疗偏头痛安全、有效。

目前,关于厄瑞单抗长期疗效研究较少,一项正在进行为期 5 年的开放标签试验公布第 1 年结果,共 383 例成年偏头痛患者,307 例 (80.16%) 完成 1 年开放标签治疗 [厄瑞单抗 70 mg (1 次/4 周)],与基线相比,第 64 周时 184 例 (65%) 每月偏头痛天数减少 $\geq 50\%$,119 例 (42%) 每月偏头痛天数减少 75%,73 例 (26%) 完全缓解;每月中重度偏头痛天数减少 (4.7 ± 4.2) 天;每月应用特异性药物天数 (2.1 ± 3.3) 天,而基线为 (4.3 ± 3.7) 天,表明开放标签治疗阶段平均每月应用特异性药物减少 2.4 天^[25]。

本系统评价纳入的 4 项临床研究均为伴或不伴先兆的偏头痛患者,未进行偏头痛亚型分类,厄瑞单抗是否在偏头痛不同亚型中具有相似或不同的作用尚不明确,尚待进一步研究,以确定最佳适应证。4 项临床研究厄瑞单抗治疗后均检测到抗厄瑞单抗结合抗体,个别患者基线时即检测到该抗体。由于该抗体的临床意义尚不明确,该抗体阳

性的患者是否出现疗效减弱或无效、是否需在厄瑞单抗治疗前检测该抗体、检测出该抗体后是否继续厄瑞单抗治疗、体内长期存在该抗体是否对人体产生不利影响,尚缺乏系统研究。

尽管上述研究证实厄瑞单抗预防性治疗成人偏头痛具有良好的有效性和安全性,但其高昂的治疗费用仍不容忽视,对其进行成本-效益分析是必要的。晚近一项研究结果显示,经过平均 2.01 年的厄瑞单抗治疗,可以抵消 10 年内因偏头痛发作而导致的 8482 美元的经济损失;相对支持疗法的价值为 14 238 ~ 23 998 美元,总体效益可观;但是该研究在建立模型时,估计药物的年度可承受支出额度为 100 000 ~ 200 000 美元,间接反映厄瑞单抗的售价可能远超出一般家庭的经济承受能力;此外,该项研究假设因偏头痛停工、误工的每日经济损失为 100 ~ 200 美元,不符合中国实际,故其总体效益可能被高估^[26]。因此,经济负担可能限制厄瑞单抗的广泛应用,无法使更多的偏头痛患者获益。

本系统评价存在一定的局限性:(1)所纳入的文献均为已发表文献,可能存在一定的发表偏倚。(2)所纳入研究对象基线资料存在基础疾病、焦虑和抑郁共患病等差异,纳入标准、患者对药物耐受性、失访率等差异,以及各医疗中心条件差异,可能造成试验结果的偏倚。(3)纳入文献较少,该结论尚待更多的高质量随机对照临床试验进一步验证。(4)本系统评价虽较全面地评价厄瑞单抗的有效性和安全性,但仅以安慰剂作为对照,尚待与其他治疗偏头痛药物比较的临床试验。

结 论

厄瑞单抗预防性治疗成人偏头痛安全、有效,厄瑞单抗预防性治疗成人偏头痛的有效率 (每月偏头痛天数减少 $\geq 50\%$ 比例)、每月偏头痛减少天数、每月应用特异性药物减少天数、MPFID 评分均优于对照组,药物不良反应发生率低且轻微,因药物不良反应而中断试验的病例数极少。但是由于本研究的局限性,尚待更多高质量的大样本多中心随机对照临床试验加以验证。

参 考 文 献

- [1] Wang D, Yu SY. The effect of estrogen on migraine [J]. Zhongguo Xian Dai Yao Wu Ying Yong, 2015, 9:251-253. [王丹, 于生元. 雌激素对偏头痛影响的研究[J]. 中国现代药物应用, 2015, 9:251-253.]

- [2] Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, Reed ML. Prevalence of migraine headache in the United States: relation to age, income, race, and other sociodemographic factors[J]. *JAMA*, 1992, 267: 64-69.
- [3] Yu SY. Understanding of headache: from the macroscopic to the microscopic aspect[J]. *Zhongguo Teng Tong Yi Xue Za Zhi*, 2014, 20:2-4.[于生元.从宏观到微观认识头痛[J].中国疼痛医学杂志, 2014, 20:2-4.]
- [4] Head Pain Study Group, Pain Society, Chinese Medical Association; Pain and Sensory Disturbance Special Committee, Branch of Neurological Physicians, Chinese Medical Doctor Association. Guidelines for prevention and treatment of migraine in China[J]. *Zhongguo Teng Tong Yi Xue Za Zhi*, 2016, 22:721-727.[中华医学会疼痛学分会头面痛学组,中国医师协会神经内科医师分会疼痛和感觉障碍专委会.中国偏头痛防治指南[J].中国疼痛医学杂志, 2016, 22:721-727.]
- [5] Lin Y, Zhang WW, Chen T, Chen D, Liu L. Evidence-based evaluation of the primary prevention of stroke in migraineurs[J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2015, 15:33-38.[林燕, 张文武, 陈涛, 陈邓, 刘凌.偏头痛患者脑血管病一级预防证据评价[J].中国现代神经疾病杂志, 2015, 15:33-38.]
- [6] Chang CL, Donaghy M, Poulter N; The World Health Organisation Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Migraine and stroke in young women: case-control study[J]. *BMJ*, 1999, 318:13-18.
- [7] Leonardi M, Raggi A. Burden of migraine: international perspectives[J]. *Neurol Sci*, 2013, 34 Suppl 1:117-118.
- [8] Luo GG, Ma YQ, Gou J, Huo K, Yang XB, Yuan XY, Wang L, Yuan BB, Zeng JS, Li YB. A clinical study of migraine patients with anxiety/depression and functional disability[J]. *Zhongguo Shen Jing Jing Shen Ji Bing Za Zhi*, 2012, 38:477-481.[罗国刚, 马玉青, 苟静, 霍康, 杨小波, 袁兴运, 王琳, 袁博博, 曾俊昇, 李艳波.偏头痛患者伴发焦虑/抑郁及功能残疾的临床研究[J].中国神经精神疾病杂志, 2012, 38:477-481.]
- [9] Tietjen GE. The risk of stroke in patients with migraine and implications for migraine management[J]. *CNS Drugs*, 2005, 19: 683-692.
- [10] Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF; AMPP Advisory Group. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy[J]. *Neurology*, 2007, 68:343-349.
- [11] Liu R, Yu S, He M, Zhao G, Yang X, Qiao X, Feng J, Fang Y, Cao X, Steiner TJ. Health-care utilization for primary headache disorders in China: a population-based door-to-door survey[J]. *J Headache Pain*, 2013, 14:47.
- [12] Silberstein SD. Preventive migraine treatment[J]. *Continuum (Minneapolis)*, 2015, 21:973-989.
- [13] Huang TC, Lai TH; Taiwan Headache Society TGSOTHS. Medical treatment guidelines for preventive treatment of migraine[J]. *Acta Neurol Taiwan*, 2017, 26:33-53.
- [14] Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Pharmacological management of migraine: a national clinical guideline[M]. Edinburgh: Health Improvement Scotland, 2018: 1-41.
- [15] Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults. Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society[J]. *Neurology*, 2012, 78: 1337-1345.
- [16] Berger A, Bloudek LM, Varon SF, Oster G. Adherence with migraine prophylaxis in clinical practice[J]. *Pain Pract*, 2012, 12:541-549.
- [17] Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, Broessner G, Bonner JH, Zhang F, Sapra S, Picard H, Mikol DD, Lenz RA. A controlled trial of erenumab for episodic migraine[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377:2123-2132.
- [18] Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration[J]. *J Clin Epidemiol*, 2009, 62:E1-34.
- [19] Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition[J]. *Cephalalgia*, 2004, 24 Suppl 1:9-160.
- [20] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version)[J]. *Cephalalgia*, 2013, 33:629-808.
- [21] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trial: is blinding necessary[J]? *Control Clin Trials*, 1996, 17:1-12.
- [22] Sun H, Dodick DW, Silberstein S, Goadsby PJ, Reuter U, Ashina M, Saper J, Cady R, Chon Y, Dietrich J, Lenz R. Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15:382-390.
- [23] Tepper S, Ashina M, Reuter U, Brandes JL, Doležil D, Silberstein S, Winner P, Leonardi D, Mikol D, Lenz R. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial[J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16:425-434.
- [24] Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, Kudrow D, Lanteri-Minet M, Osipova V, Palmer K, Picard H, Mikol DD, Lenz RA. ARISE: a phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine[J]. *Cephalalgia*, 2018, 38:1026-1037.
- [25] Ashina M, Dodick D, Goadsby PJ, Reuter U, Silberstein S, Zhang F, Gage JR, Cheng S, Mikol DD, Lenz RA. Erenumab (AMG 334) in episodic migraine: interim analysis of an ongoing open-label study[J]. *Neurology*, 2017, 89:1237-1243.
- [26] Lipton RB, Brennan A, Palmer S, Hatswell AJ, Porter JK, Sapra S, Villa G, Shah N, Tepper S, Dodick D. Estimating the clinical effectiveness and value-based price range of erenumab for the prevention of migraine in patients with prior treatment failures: a US societal perspective[J]. *J Med Econ*, 2018, 21:666-675.

(收稿日期:2018-08-21)

下期内容预告 本刊2018年第10期报道专题为疼痛,重点内容包括:慢性疼痛治疗现状;背根神经节参与疼痛机制研究进展;单纯微血管减压术治疗三叉神经痛的的有效性和安全性分析;微血管减压术与非手术治疗老年原发性三叉神经痛的对比分析;责任血管数目对三叉神经痛微血管减压术疗效和安全性的影响;CT引导下阴部神经脉冲射频术联合奇神经节毁损术治疗会阴部疼痛的疗效分析;射频热凝术治疗上肢痛性疼痛的疗效及其对上肢运动功能的影响;腰神经后支脉冲射频术联合神经阻滞术治疗老年腰椎骨质疏松性椎体压缩骨折疼痛的疗效分析