

Fremanezumab

Fremanezumab

DAMIR PETRAVIĆ

Klinika za neurologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

SAŽETAK ____Fremanezumab, humanizirano, monoklonsko IgG2 protutijelo na peptid povezan s kalcitoninskim genom, razvijen je za specifičnu profilaktičku terapiju migrene. Peptid povezan s kalcitoninskim genom je vazoaktivni neuropeptid uključen u nocicepciju i patogenezu migrene. Cilj je rada prikazati rezultate publiciranih kliničkih ispitivanja faze III, učinkovitosti, sigurnosti i podnošljivosti primjene fremanezumaba u specifičnoj profilaktičkoj terapiji epizodne (EM) i kronične (KM) migrene u odraslih bolesnika. Rezultati publiciranih kliničkih ispitivanja ukazuju na učinkovitost, sigurnost primjene te dobru podnošljivost fremanezumaba, supkutano 225 mg mjesečno i 675 mg tromjesečno, u specifičnoj profilaktičkoj terapiji odraslih, inače zdravih bolesnika s ≥ 4 dana migrene mjesečno. Učinkovitost fremanezumaba održana je tijekom 12 mjeseci primjene. Učinkovitost fremanezumaba pokazana je i u bolesnika s EM-om i KM-om prethodno neuspješno liječenih s 2 do 4 klase lijekova za nespecifičnu oralnu profilaktičku terapiju. Česte nuspojave javljale su se samo lokalno na mjestu primjene – induracija, bol i eritem. *European Headache Federation* preporučuje primjenu fremanezumaba u bolesnika s EM-om i KM-om neuspješno liječenih s ≥ 2 lijeka za nespecifičnu oralnu profilaktičku terapiju. Daljnje praćenje kliničkih rezultata primjene fremanezumaba u heterogenoj općoj populaciji bolesnika s migrenom nužno je za odgovore o održanoj učinkovitosti i sigurnosti dugotrajne primjene u profilaktičkoj terapiji.

KLJUČNE RIJEČI: fremanezumab, CGRP, epizodna migrena, kronična migrena, monoklonska protutijela

SUMMARY ____Fremanezumab is a humanized, monoclonal IgG2 antibody directed against calcitonin gene-related peptide, developed for specific prophylactic therapy of migraines. The calcitonin gene-related peptide is a vasoactive neuropeptide involved in the nociception and pathogenesis of the migraine. The aim of this study is to present the results of published phase III clinical trials of the efficacy, safety and tolerability of fremanezumab in specific prophylactic therapy of episodic (EM) and chronic (CM) migraine in adult patients. The results of published clinical trials point to the efficacy, safety and good tolerability of fremanezumab, subcutaneously 225 mg per month and 675 mg quarterly in specific prophylactic therapy of otherwise healthy adult patients with ≥ 4 days of migraine per month. The efficacy of fremanezumab was maintained throughout 12 months of administration. Its efficacy has also been exhibited in patients with prior unsuccessfully treated EM and CM with 2 to 4 classes of non-specific oral prophylactic therapy. Frequent side effects appeared only locally in situ - induration, pain and erythema. The European Headache Federation recommends the use of fremanezumab in patients with EM and CM with ≥ 2 non-specific oral prophylactic therapy drugs who had previously been treated unsuccessfully. Further monitoring of the clinical results of fremanezumab in a heterogeneous general population of migraine patients is pertinent in order to show the continued efficacy and safety of long-term use in prophylactic therapy.

KEY WORDS: fremanezumab, CGRP, episodic migraine, chronic migraine, monoclonal antibodies



Uvod

Migrena je onesposobljavajući poremećaj središnjega živčanog sustava čija se godišnja prevalencija u općoj populaciji kreće do 14,7 % (1). Klinički, migrena je karakterizirana rekurirajućim atakama umjerene do jake glavobolje praćene vegetativnim simptomima povraćanjem i/ili mučninom uz hipersenzitivnost na svjetlo i/ili zvukove i/ili mirise, kojoj može prethoditi tranzitorni fokalni neurološki deficit – aura. Migrena je klasificirana u primarne glavobolje prema važećoj Međunarodnoj klasifikaciji glavobolja (engl. *International Classification of Headache Disorders*, ICHD-3). Klasifikacija razlikuje klinički migrenu s aurom i bez aure te prema broju dana glavobolje: epizodnu (EM) s < 15 dana glavobolje mjesečno i kroničnu migrenu (KM) s ≥ 15 dana glavobolje mjesečno (2). Težina, trajanje (4 sata – 3 dana) te učestalost ataka migrene variraju između bolesnika, ali i u pojedinog bolesnika. Ekspertna skupina Europske fede-

racije neuroloških društava (engl. *European Federation of Neurological Societies*, EFNS) zato preporučuje u bolesnika s migrenom abortivnu terapiju, a u onih s ≥ 2 atake mjesečno i profilaktičku terapiju u cilju smanjenja njihove učestalosti, trajanja i težine (3). Učinkovitom profilaktičkom terapijom smatra onu koja smanjuje broj dana migrene mjesečno za > 50 % praćeno dnevnikom glavobolje tijekom 3 mjeseca (3). U kliničkoj praksi profilaktička se terapija nedovoljno primjenjuje iako je prema istraživanjima indicirana u 38 %, prima je samo 13 % bolesnika s migrenom (4). Povijesno gledano, profilaktička terapija migrene razvila se iz lijekova za druge bolesti kao što su arterijska hipertenzija (propranolol, metoprolol), epilepsija (valproat, topiramid) i depresija (amitriptilin, venlafaksin), stoga nije bila temeljena na razumijevanju njezine patogeneze.* Ustrajnost u primjeni te nespecifične oralne profilaktičke terapije migrene je mala i iznosi 20 % bolesnika nakon 12 mjeseci liječenja što se po-

vezuje s njezinom nedovoljnom učinkovitošću te čestim sistemskim nuspojavama (5, 6). Otkrivanje peptida povezanog s kalcitoninskim genom (engl. *calcitonin gene-related peptide*, CGRP) te razumijevanje njegove uloge u patogenezi migrene pokrenulo je razvoj specifične profilaktičke terapije – malih molekula antagonista CGRP-a, a potom i monoklonskih protutijela na CGRP ligand, odnosno CGRP receptor (tablica 1.) (7 – 10). Cilj je rada prikaz fremanezumaba, jednog od četiri monoklonska protutijela na CGRP/CGRP receptor, razvijenih za specifičnu profilaktičku terapiju migrene.

*Navedeni su lijekovi prvog i drugog izbora za profilaktičku terapiju migrene po preporuci EFNS-a.

Fremanezumab

Fremanezumab (Ajovy®, TEV-48125) je humanizirano IgG2 monoklonsko protutijelo, koje je odobrila Europska agencija za lijekove (engl. *European Medicines Agency*, EMA) za prevenciju migrene u odraslih koji imaju migrenu 4 i više dana na mjesec (8). Lijek proizvodi Teva Pharmaceuticals u stanicama ovarija kineskog hrčka tehnologijom rekombinantne DNA. Fremanezumab se selektivno veže na peptid povezan s kalcitoninskim genom i blokira vezanje oba izooblika CGRP-a (α - i β -CGRP) na receptor za CGRP. Nije poznat točan mehanizam kojim fremanezumab sprečava napadaje migrene – pretpostavlja se modulacijom trigeminovaskularnog sustava. Preporučena doza fremanezumaba je 225 mg mjesečno ili 675 mg (3 injekcije od 225 mg) tromjesečno supkutano iz pripremljene injekcije u nadlaktice, trbuh ili natkoljenice. Višestruke injekcije primjenjuju se u različita mjesta na tijelu moguće i iste regije. Fremanezumab se čuva u hladnjaku (2 – 8 °C) zaštićen od svjetla, a potrebno ga je ukloniti iz upotrebe ako je proveo > 24 sata na sobnoj tem-

peraturi. U randomiziranim, multicentričnim, placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima validirana je učinkovitost fremanezumaba kod odraslih ispitanika u prevenciji EM-e i KM-e. Česte nuspojave javljale su se samo lokalno na mjestu primjene – bol, induracija i eritem (8).

2.1. Farmakokinetika

Fremanezumab se primjenjuje supkutano uz bioraspoloživost 55 – 66 %. Vršna koncentracija u plazmi (T_{maks}) postiže se u 5 – 7 dana, a vrijeme poluživota ($t_{1/2}$) iznosi 32 – 36 dana. Navedeno omogućava ovisno o dozi primjenu u mjesečnim ili tromjesečnim intervalima. Protutijelo kao veliki protein degradira se u retikuloendotelnom sustavu do malih peptida i aminokiselina, ne metabolizira se sustavom citokroma P450. Demografski faktori (dob, spol i rasa) ne utječu na farmakokinetiku fremanezumaba (8 – 10).

2.2. Farmakodinamika

Patofiziologija migrene povezuje se s aktivacijom trigeminovaskularnog sustava koji dovodi do oslobađanja više neuropeptida, uključujući i CGRP (7). CGRP je vazoaktivni neuropeptid od 37 aminokiselina koji dolazi u 2 izoforme – α u senzornim neuronima središnjega i perifernoga (uključujući trigeminalni ganglij) živčanog sustava i β u neuronima enteričkoga živčanog sustava. α forma se veže na CGRP receptor, heterodimer, putem kojeg ostvaruje biološke učinke, uključujući intrakranijalnu vazodilataciju te meningealnu neurogenu inflamaciju koja trigerira nocicepciju. Fremanezumab kao monoklonsko protutijelo selektivno se veže na CGRP, sprečavajući vezanje za CGRP receptor, a time i ostvarivanje bioloških učinaka (8). U eksperimentalnom modelu kod štakora fremanezumab blokira periferna A δ meninge-

TABLICA 1. Pregled monoklonskih protutijela na CGRP/CGRP receptor

Ime	eptinezumab	erenumab	fremanezumab	galkanezumab
Porijeklo	humanizirano	humano	humanizirano	humanizirano
Tip IgG	1	2	2a	4
Meta	CGRP	CGRP receptor	CGRP	CGRP
Bioraspoloživost	100 %	40 – 74 %	55 – 66 %	40 %
$T_{1/2}$ (dani)	28	21	32 – 36	28
Primjena / učestalost	i.v./tromjesečno	sc./svaka 4 tjedna	sc./mjesečno, tromjesečno	sc./mjesečno
Status	u kliničkoj praksi SAD-a	u kliničkoj praksi EU-a i SAD-a	u kliničkoj praksi EU-a i SAD-a	u kliničkoj praksi EU-a i SAD-a

CGRP – engl. *calcitonin gene-related peptide*, EU – Europska unija, IgG – imunoglobulin klase G, i.v. – intravenski, SAD – Sjedinjene Američke Države, sc. – supkutano, $T_{1/2}$ – vrijeme poluživota

alna vlakna koja nose CGRP receptore, ali ne i C vlakna koja otpuštaju CGRP. Fremanezumab time sprečava aktivaciju i/ili senzitivaciju neurona trigeminalnoga ganglija, ali i neurona trigeminospinalnog nukleusa te tako blokira nocicepciju (11). Pretpostavlja se da monoklonska protutijela usmjerena na CGRP/GRP receptor djeluju periferno na nociceptivne neurone u meningama i trigeminalni ganglij jer se radi o hidrofiličnim makromolekulama (~ 150 kD) koje ne prolaze hematoencefalnu barijeru.

2.3. Učinkovitost

2.3.1. Epizodna migrena

U 12-tjednom multicentričnom kliničkom ispitivanju faze III HALO-EM istraživana je učinkovitost fremanezumaba u 875 inače zdravih bolesnika u dobi 17 – 70 godina koji su imali 4 – 14 dana migrene mjesečno, a koji prethodno nisu imali neuspjelih nespecifičnih oralnih profilaktičkih terapija (12). Ispitanici su randomizirani u 3 terapijske skupine, one koji su primali placebo (n = 294) te fremanezumab 225 mg mjesečno (n = 290) ili 675 mg tromjesečno (n = 291) supkutanom injekcijom. Ispitanici su imali medijan dobi od 42 godine (raspon 18 – 70 godina), 85 % su bile žene, a 80 % bijelci. Učestalost migrene na početku ispitivanja iznosila je približno 9 dana mjesečno. Demografske karakteristike ispitanika i kliničke karakteristike bolesti na početku ispitivanja bile su ravnomjerno raspoređene i usporedive između skupina. U odnosu na placebo skupinu u skupinama koje su primale fremanezumab 225 mg ili 675 mg uočeno je značajno smanjenje broja dana migrene mjesečno kao primarni ishod te značajan porast udjela bolesnika s 50 % smanjenjem broja dana migrene mjesečno te značajan oporavak

samoprocjenom ispitanika Upitnikom za procjenu onesposobljenosti uzrokovane migrenom (engl. *Migraine Disability Assessment Scale*, MIDAS) (tablica 2.). Reakcije na mjestu primjene bile su najčešća nuspojava u svim terapijskim skupinama. Opisano kliničko ispitivanje ukazuje na potencijal fremanezumaba u specifičnoj profilaktičkoj terapiji EM-e u inače zdravih, odraslih bolesnika (12).

2.3.2. Kronična migrena

U 12-tjednom multicentričnom kliničkom ispitivanju faze III HALO-CM istraživana je učinkovitost fremanezumaba u 1 130 inače zdravih bolesnika u dobi 17 – 70 godina koji su imali > 15 dana glavobolje mjesečno, od kojih > 8 dana migrene (13). Ispitanici su randomizirani u 3 terapijske skupine, one koji su primali placebo (n = 375) te fremanezumab 225 mg mjesečno (n = 379) ili 675 mg tromjesečno (n = 376) supkutanom injekcijom. Ispitanici su imali medijan dobi od 41 godine (raspon 17 – 70 godina), 88 % su bile žene, a 79 % bijelci. Učestalost glavobolje na početku ispitivanja iznosila je približno 21 dan mjesečno, od toga 13 dana glavobolje najmanje umjerene težine. Demografske karakteristike ispitanika i kliničke karakteristike bolesti na početku ispitivanja bile su ravnomjerno raspoređene i usporedive između skupina. U odnosu na placebo skupinu u skupinama koje su primale fremanezumab 225 mg ili 675 mg, uočeno je značajno smanjenje broja dana glavobolje najmanje umjerene težine mjesečno kao primarni ishod te značajan porast udjela bolesnika s 50 % smanjenjem broja dana glavobolje najmanje umjerene težine mjesečno i značajan oporavak samoprocjenom ispitanika Testom utjecaja glavobolje (engl. *Headache Impact Test-6*, HIT-6) (tablica 3.). Reakcije na mjestu pri-

TABLICA 2. Učinkovitost fremanezumaba u epizodnoj migreni, kliničko ispitivanje HALO

Mjera učinkovitosti	Placebo (n = 290)	Fremanezumab 225 mg mjesečno (n = 287)	Fremanezumab 675 mg tromjesečno (n = 288)
DMM srednja vrijednost promjene ^a (95 % CI) početna vrijednost p-vrijednost vs. placebo	-2,2 (-2,68; -1,71) 9,1 -	-3,7 (-4,15; -3,18) 8,9 < 0,0001	-3,4 (-3,94; -2,96) 9,2 < 0,0001
udio bolesnika s 50 % smanjenjem DMM-a [%] p-vrijednost vs. placebo	27,9 -	47,7 < 0,0001	44,4 < 0,0001
MIDAS srednja vrijednost promjene ^a (95 % CI) početna vrijednost p-vrijednost vs. placebo	-17,5 (-20,62; -14,47) 37,3 -	-24,6 (-27,68; -21,45) 38 < 0,0001	-23,0 (-26,10; -19,82) 41,7 = 0,0023

CI – interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*), DMM – dani migrene mjesečno, MIDAS – *Migraine Disability Assessment Scale*

^aSrednja vrijednost promjene i vrijednosti CI za sve mjere ishoda temelje se na modelu ANCOVA koji je uključivao liječenje, spol, regiju i primjenu lijeka za preventivnu terapiju na početku ispitivanja (da/ne) kao fiksne učinke, a odgovarajuću početnu vrijednost i godine od pojave migrene kao kovarijantu.

Prilagođeno prema ref. 8. i 12.

TABLICA 3. Učinkovitost fremanezumaba u kroničnoj migreni, kliničko ispitivanje HALO

Mjera učinkovitosti	Placebo (n = 371)	Fremanezumab 225 mg mjesečno uz početnu dozu od 675 mg (n = 375)	Fremanezumab 675 mg tromjesečno (n = 375)
DGUTM srednja vrijednost promjene ^a (CI 95 %) početna vrijednost p-vrijednost vs. placebo	-2,5 (-3,06; -1,85) 13,3 -	-4,6 (-5,16; -3,97) 12,8 < 0,0001	-4,3 (-4,87; -3,66) 13,2 < 0,0001
udio bolesnika s 50 %-tnim smanjenjem DGUTM-a [%] p-vrijednost vs. placebo	18,1	40,8 < 0,0001	37,6 < 0,0001
HIT-6 srednja vrijednost promjene ^a (CI 95 %) početna vrijednost p-vrijednost vs. placebo	-4,5 (-5,38; -3,6) 64,1 -	-6,7 (-7,71; -5,97) 64,6 < 0,0001	-6,4 (-7,31; -5,52) 64,3 < 0,0001

CI – interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*), DGUTM – dani glavobolje najmanje umjerene težine mjesečno, HIT-6 – *Headache Impact Test-6*

^aSrednja vrijednost promjene i vrijednosti CI za sve mjere ishoda temelje se na modelu ANCOVA koji je uključivao liječenje, spol, regiju i primjenu lijeka za preventivnu terapiju na početku ispitivanja (da/ne) kao fiksne učinke, a odgovarajuću početnu vrijednost i godine od pojave migrene kao kovarijantu.

Prilagođeno prema ref. 8. i 13.

mjene bile su najčešća nuspojava u svim terapijskim skupinama. Opisano kliničko ispitivanje ukazuje na potencijal fremanezumaba u specifičnoj profilaktičkoj terapiji KM-e u inače zdravih, odraslih bolesnika (13).

2.3.3. Neuspješna nespecifična oralna profilaktička terapija migrene

U 12-tjednom multicentričnom kliničkom ispitivanju faze III-b FOCUS istraživana je učinkovitost fremanezumaba u 838 bolesnika s EM-om (39 % ispitanika) i KM-om (61 % ispitanika) u dobi 18 – 71 godina i dokumentiranim prethodnim neuspjehom s 2 (50 % ispitanika), 3 (32 % ispitanika) ili 4 (18 % ispitanika) klase lijekova za nespecifičnu oralnu profilaktičku terapiju migrene (14). Bolesnici s EM-om i KM-om uključivani su po kriterijima opisanim u prethodnim kliničkim ispitivanjima, a u trenutku uključivanja u ispitivanje nisu uzimali drugu nespecifičnu oralnu profilaktičku terapiju. Ispitanici su bili srednje dobi 46±11 godina, 84 % su bile žene, a 94 % bijelci. Ispitanici su randomizirani u 3 terapijske skupine, one koji su primali placebo (n = 279) te fremanezumab 225 mg mjesečno (n = 283) ili 675 mg tromjesečno (n = 276) supkutanom injekcijom. Demografske karakteristike ispitanika i kliničke karakteristike bolesti na početku ispitivanja bile su ravnomjerno raspoređene i usporedive između skupina. U odnosu na placebo skupinu u skupinama koje su primale fremanezumab 225 mg ili 675 mg, uočeno je značajno smanjenje broja dana migrene mjesečno kao primarni ishod te značajno smanjenje broja dana glavobolje najmanje umjerene težine mjesečno, značajan porast udjela bolesnika s 50 % smanjenjem broja dana migrene mjesečno i značajan oporavak samoprocjenom ispitanika na testovima MIDAS u EM-i i HIT-6 u KM-i (tablica 4.). Nije uočena razlika u učestalosti neželjenih događaja između skupina koje

su primale fremanezumab i placebo. Reakcije na mjestu primjene bile su najčešća nuspojava u svim terapijskim skupinama. Opisano kliničko ispitivanje ukazuje na potencijal fremanezumaba u specifičnoj profilaktičkoj terapiji EM-e i KM-e inače zdravih, odraslih bolesnika i prethodnim neuspješnim liječenjem s 2 do 4 klase lijekova za nespecifičnu oralnu profilaktičku terapiju (14).

2.3.4. Održana učinkovitost

U 12-mjesečnom multicentričnom kliničkom ispitivanju faze III HALO-LTS istraživana je dugoročna sigurnost, podnošljivost i učinkovitost primjene fremanezumaba u 1 890 bolesnika od kojih 780 s EM-om (mjesečno n = 386 i tromjesečno n = 394) i 1 110 s KM-om (mjesečno n = 559 i tromjesečno n = 551) u dobi od 18 do 70 godina (15). Bolesnicima koji su završili kliničko ispitivanje HALO-EM i HALO-CM bio je ponuđen nastavak liječenja fremanezumabom, dok su oni koji su primali placebo te novouključeni ispitanici randomizirani 1 : 1 u terapijske skupine supkutane primjene fremanezumaba 225 mg mjesečno ili 675 mg tromjesečno tijekom 12 mjeseci. Demografske karakteristike ispitanika i kliničke karakteristike bolesti na početku ispitivanja bile su ravnomjerno raspoređene i usporedive između skupina. Pokazana je održana učinkovitost fremanezumaba primijenjenog mjesečno i tromjesečno kroz smanjenje dana migrene mjesečno, dana glavobolje najmanje umjerene težine te dana primjene abortivne terapije migrene mjesečno u bolesnika s EM-om i KM-om tijekom 12 mjeseci primjene (tablica 5.). Nadalje, tijekom 12 mjeseci ispitivanja zabilježen je oporavak samoprocjenom ispitanika MIDAS-om u EM-i i s HIT-6 u KM-i. Više od 1/2 bolesnika s KM-om i oko 2/3 bolesnika s EM-om postiglo je ≥ 50 % smanjenje dana migrene mjesečno tijekom 12 mjeseci primjene fremanezumaba.

TABLICA 4. Učinkovitost fremanezumaba u epizodnoj i kroničnoj migreni te prethodno neuspješne nespecifične oralne profilaktičke terapije, kliničko ispitivanje FOCUS

Mjera učinkovitosti	Placebo (n = 278)	Fremanezumab mjesečno 225 mg (n = 283)	Fremanezumab 675 mg tromjesečno (n = 276)
DMM LSM promjene ^a (SE) p-vrijednost vs. placebo	-0,6 (0,3) - < 0,0001	-4,1 (0,3) < 0,0001	-3,7 (0,3) < 0,0001
DGUTM LSM promjene ^a (SE) p-vrijednost vs. placebo	-0,6 (0,3) - < 0,0001	4,2 (0,3) < 0,0001	-3,9 (0,3) < 0,0001
udio bolesnika s 50 %-tnim smanjenjem DMM-a [%] p-vrijednost vs. placebo	9 -	34 < 0,0001	34 < 0,0001

DGUTM – dani glavobolje najmanje umjerene težine mjesečno, DMM – dani migrene mjesečno, LSM – *least-squares mean*, SE – standardna pogreška (engl. *standard error*)

^aLSM i vrijednosti SE za sve mjere ishoda temelje se na modelu MMRM koji je uključivao liječenje, spol, regiju, grupe terapijskih neuspjeha, klasifikaciju migrene kao fiksne učinke, a odgovarajuću početnu vrijednost i godine od pojave migrene kao kovarijantu.

Prilagođeno prema ref. 14.

Opisano kliničko ispitivanje ukazuje na održanu učinkovitost fremanezumaba tijekom 12-mjesečne primjene u specifičnoj profilaktičkoj terapiji EM-e i KM-e u inače zdravih, odraslih bolesnika (15).

2.4. Sigurnost primjene

Publicirana skupna analiza podataka o sigurnosti i podnošljivosti iz četiri klinička ispitivanja faze IIa i faze III fremanezumaba u indikaciji specifične profilaktičke terapije EM-e i KM-e ukazuje na sigurnost i dobru podnošljivost fremanezumaba (12, 13, 16 – 18). Podaci se baziraju na analizi 2 566 bolesnika (inače zdravih) s migrenom ≥ 4 dana mjesečno – 1 704 je primalo fremanezumab, a 862 placebo. Bolesnici sa značajnim kardiovaskularnim (KV) i/ili cerebrovaskularnim (CV) događajem u anamnezi (infarkt miokarda, cerebralni infarkt, tranzitorna ishemička ataka, nestabilna angina pectoris) nisu bili uključivani u klinička ispitivanja fremanezumaba faze II i III, dok su bili uključivani bolesnici s pretilošću, arterijskom hipertenzijom, hiperlipidemijom te oni koji su koristili hormonsku kontracepciju i triptane. Prosječna životna dob ispitanika bila je 40 godina, a trajanje migrene 20 godina. Prosječna izloženost fremanezumabu bila je 83,8 dana, a maksimalna 181 dan. Od svih ispitanika 25 – 48 % javilo je barem jedan neželjeni događaj. Neželjeni događaji bili su u 1 – 3 % slučajeva razlog prekida ispitivanja. Zabilježena su 2 smrtna ishoda u ispitivanjima faze III (kronična opstruktivna bolest pluća, namjerno predoziranje difenhidraminom) koja nisu povezivana s liječenjem fremanezumabom. Učestalost CV i KV neželjenih događaja, uključujući arterijsku hipertenziju, tahikardiju, palpitanje, promjene u EKG-u, bila je podjednaka u ispitanika koji su primali fremanezumab i placebo. Skupna analiza sigurnosti i podnošljivosti fremanezumaba nije pokazala hepa-

totoksičnost, a bili su praćeni AST ili ALT, ukupni bilirubin te INR. Učestalost neželjenih događaja vezanih uz funkciju jetre bila je podjednaka u ispitanika koji su primali fremanezumab i placebo. Većina neželjenih događaja bila je blaga do umjerena i nije zahtijevala liječenje i spontano se oporavila. Nadalje, skupna analiza pokazala je u 6 (0,4 %) od 1 701 ispitanika razvoj protutijela na fremanezumab. U navedenih 6 ispitanika nisu bili registrirani neželjeni događaji niti je registriran razvoj hipersenzitivnosti. Najčešće su registrirane reakcije na mjestu injekcije, uključujući bol (4 – 30 %), induraciju (0 – 20 %) i eritem (4 – 30 %). Većinom su bile blage do umjerene i u < 1 % slučajeva su rezultirale prekidom ispitivanja. Nije nađeno značajnih promjena u laboratorijskim parametrima, vitalnim znakovima, fizičkom pregledu i EKG-u.

Nadalje, i rezultati 12-mjesečnoga kliničkog ispitivanja faze III HALO-LTS u indikaciji specifične profilaktičke terapije EM-e i KM-e ukazuju na sigurnost i dobru podnošljivost fremanezumaba (18). U 12-mjesečnom, multicentričnom, kliničkom ispitivanju faze III istraživana je dugoročna sigurnost, podnošljivost i učinkovitost primjene fremanezumaba u 1 890 bolesnika od kojih 780 s EM-om te 1 110 s KM-om u dobi od 18 do 70 godina (15). Ispitivanje je završilo 79 % uključenih bolesnika. Razlozi prekida liječenja bili su odustajanje bolesnika (8 %), izostanak učinka (4 %), neželjeni događaji (4 %), gubitak u praćenju (3 %). Neželjeni događaji javljeni su u 84 – 89 % ispitanika u obje terapijske skupine, najčešće reakcije na mjestu primjene (induracija 33 %, bol 31 % i eritem 26 %), a bili su uzrok prekida liječenja u 3 do 5 % bolesnika. Najčešći neželjeni događaji koji su uzrokovali prekid liječenja (u > 2 bolesnika) bili su na mjestu primjene, i to eritem (n = 5), osip (n = 4) i otok (n = 4). Zabilježen je jedan smrtni ishod zbog rupture intrakranijalne

TABLICA 5. Održana učinkovitost fremanezumaba u epizodnoj i kroničnoj migreni u 12-mjesečnom kliničkom ispitivanju HALO-LTS

Mjera učinkovitosti fremanezumaba	Epizodna migrena		Kronična migrena	
	225 mg mjesečno (n = 382)	675 mg tromjesečno (n = 393)	225 mg mjesečno (n = 554)	675 mg tromjesečno (n = 549)
DMM, srednja vrijednost promjene (SE)				
0 – 3 mjeseca	-4,8 (0,2)	-4,7 (0,2)	-6,7 (0,3)	-6,0 (0,3)
0 – 6 mjeseci	-4,9 (0,2)	-5,0 (0,2)	-7,6 (0,3)	-6,5 (0,3)
0 – 12 mjeseci	-5,1 (0,2)	-5,2 (0,2)	-8,0 (0,3)	-7,2 (0,3)
DGUT, srednja vrijednost promjene (SE)				
0 – 3 mjeseca	-3,8 (0,2)	-3,8 (0,2)	-5,8 (0,3)	-5,5 (0,3)
0 – 6 mjeseci	-3,9 (0,2)	-4,1 (0,2)	-6,5 (0,3)	-5,7 (0,3)
0 – 12 mjeseci	-4,2 (0,2)	-4,4 (0,2)	-6,8 (0,3)	-6,4 (0,3)
Dani primjene abortivne terapije migrene mjesečno, srednja vrijednost promjene (SE)				
0 – 3 mjeseca	-3,7 (0,2)	-4,0 (0,2)	-5,4 (0,3)	-4,9 (0,3)
0 – 6 mjeseci	-4,1 (0,2)	-4,3 (0,2)	-5,9 (0,3)	-5,2 (0,3)
0 – 12 mjeseci	-4,3 (0,2)	-4,6 (0,2)	-6,2 (0,3)	-6,0 (0,2)

DGUTM – dani glavobolje najmanje umjerene težine mjesečno, DMM – dani migrene mjesečno, SE – standardna pogreška (engl. *standard error*)

Prilagođeno prema ref. 15.

aneurizme 300 dana nakon zadnje doze fremanezumaba. Kardiovaskularni neželjeni događaji bili su rijetki, najčešće blagi do umjereni, a javljani su podjednako u obje terapijske skupine. Srednja vrijednost krvnog tlaka na početku ispitivanja nije se mijenjala tijekom 12 mjeseci liječenja niti u 196 uključenih ispitanika s liječenom arterijskom hipertenzijom. Cerebrovaskularni neželjeni događaji uključivali su i 2 cerebralna infarkta s potpunim oporavkom i smrtni ishod zbog rupture intrakranijalne aneurizme. U 43 (2,3 %) od 1 890 ispitanika dokazan je razvoj protutijela na lijek, a u 17 (< 1 %) tranzitornih neutralizirajućih. Nisu registrirane reakcije hipersenzitivnosti. Ispitivanje nije pokazalo klinički značajan uzorak neželjenih događaja. Nisu opaženi klinički značajni laboratorijski nalazi povezani s liječenjem. Profil neželjenih događaja u 12-mjesečnom ispitivanju bio je konzistentan s onima u prethodno objavljenim kliničkim ispitivanjima fremanezumaba u kojima nisu identificirani upozoravajući signali (12, 13, 15 – 17). Zaključno, publicirana analiza skupnih podataka 4 klinička ispitivanja faze IIa i III te podataka 12-mjesečnog ispitivanja faze III HALO-LTS ukazuju na sigurnost i dobru podnošljivost

fremanezumaba u specifičnoj profilaktičkoj terapiji EM-e i KM-e u odraslih, inače zdravih bolesnika.

Diskusija

Razvojem monoklonskih protutijela na CGRP (fremanezumab, galkanezumab) / CGRP receptor (erenumab) započela je era specifične profilaktičke terapije migrene bazirana na razumijevanju njezine patogeneze (12, 13, 20 – 23). Fremanezumab se u publiciranim kliničkim ispitivanjima HALO faze III pokazao značajno učinkovitijim u odnosu na placebo u specifičnoj profilaktičkoj terapiji EM-e i KM-e u odraslih, inače zdravih bolesnika. Iako nema direktne komparacije u kliničkim ispitivanjima, fremanezumab je prema publiciranim rezultatima faze II i III usporedive učinkovitosti s erenumabom – monoklonskim protutijelom na CGRP receptor i galkanezumabom – monoklonskim protutijelom na CGRP u bolesnika s EM-om i KM-om (12, 13, 20 – 23). Fremanezumab se u publiciranom kliničkom ispitivanju FOCUS faze IIIb pokazao značajno učinkovitijim u odnosu na placebo u specifičnoj profilaktičkoj terapiji EM-e i KM-e u odraslih, inače zdravih bolesnika s dokumentiranim prethodnim ne-

uspješnim liječenjem s 2 do 4 klase lijekova za nespecifičnu oralnu profilaktičku terapiju (14). Nadalje, fremanezumab je u publiciranom ispitivanju faze III HALO-LTS pokazao održanu učinkovitost u specifičnoj profilaktičkoj terapiji EM-e i KM-e u odraslih ispitanika tijekom 12-mjesečne primjene (15). Navedeno kliničko ispitivanje dovršilo je 79 % ispitanika ukazujući na dobru podnošljivost fremanezumaba što omogućava pridržavanje te ustrajnost u primjeni koja više-struko nadmašuje one u primjeni nespecifične oralne profilaktičke terapije migrene (5, 6, 15).

Trenutno nema kliničkih smjernica i odgovora na pitanje kojim monoklonskim protutijelom na CGRP (fremanezumab, galkanezumab) / CGRP receptor (erenumab) u pojedinog bolesnika započeti specifičnu profilaktičku terapiju migrene (24). Naime, samo bi klinička ispitivanja direktne komparacije mogla ukazati na razlike u učinkovitosti i/ili nuspojavama između pojedinih monoklonskih protutijela u specifičnoj profilaktičkoj terapiji migrene. Nadalje, nejasno je što nosi eventualna terapijska promjena jednog za drugo monoklonsko protutijelo različitog mehanizma djelovanja kod bolesnika s migrenom u odnosu na moguće veću učinkovitost i/ili manje nuspojava, a što bi mogla razjasniti samo buduća istraživanja. Za sada je jedina evidentna razlika između monoklonskih protutijela na CGRP/CGRP receptor u doziranju što može biti bitno bolesniku i/ili kliničaru (25). Fremanezumab, jedini od monoklonskih protutijela, omogućava fleksibilizaciju primjene kroz mjesečno ili tromjesečno (auto)apliciranje. Time se fremanezumabom povećava vjerojatnost boljeg pridržavanja i bolje ustrajnosti u primjeni specifične profilaktičke terapije migrene (25).

Budući da je CGRP potentni vazodilatator (zaštitni fenomen vaskularnog sustava), teoretska je mogućnost da blokada CGRP-a eskalira blagi ishemički događaj u infarkt. Eksperimentalno je pokazano da fremanezumab blokira vazodilacijski učinak na humanim cerebralnim, meningealnim i abdominalnim arterijama, ali ne u onih dilatiranih vazoaktivnim intestinalnim peptidom (VIP) (26). Nadalje, erenumab (monoklonsko protutijelo na CGRP receptor) primijenjen intravenski u ispitanika sa stabilnom anginom pectoris nije utjecao na toleranciju fizičkog napora (27). Vazodilatacija je izgleda redundantni mehanizam koji uključuje i druge vazoaktivne neuropeptide kao što su VIP i tvar P. U skupnoj analizi kliničkih ispitivanja fremanezumaba faze II i III učestalost CV i KV neželjenih događaja, uključujući arterijsku hipertenziju, tahikardiju, palpitacije, promjene u EKG-u, bila je podjednaka u ispitanika koji su primali fremanezumab i placebo (18, 19). Budući da bolesnici sa značajnim KV i/ili CV događajem u anamnezi nisu bili uključivani u navedena klinička ispitivanja fremanezumaba, potrebno je imati na umu ograničenu mogućnost generalizacije rezultata analize na opću populaciju bolesnika s migrenom. Skupna analiza sigurnosti i podnošljivosti fremanezumaba nije pokazala

hepatotoksičnost za razliku od nekih malih molekula CGRP antagonista (28). Učestalost neželjenih događaja vezanih uz funkciju jetre bila je podjednaka u ispitanika koji su primali fremanezumab i placebo (18, 19). Monoklonska protutijela usmjerena na CGRP/CGRP receptor nose rizik pokretanja imunološkog odgovora organizma i stvaranja protutijela na lijek što može dovesti do gubitka učinkovitosti ili razvoja hipersenzitivnosti. Razvoj protutijela na fremanezumab registriran je u 0,4 – 2,3 % ispitanika, no reakcije hipersenzitivnosti nisu registrirane (15, 18, 19). Reakcije na mjestu primjene (induracija, bol, eritem) bile su najčešći registrirani neželjeni događaj. Većinom su bile blage do umjerene i u < 1 % slučajeva su rezultirale prekidom ispitivanja (15, 18, 19). Publicirana skupna analiza kliničkih ispitivanja faze II i III pokazala je fremanezumab sigurnim i dobro podnošljivim u specifičnoj profilaktičkoj terapiji EM-e i KM-e u odraslih, inače zdravih bolesnika (18). Nadalje, i u 12-mjesečnom ispitivanju faze III HALO-LTS profil neželjenih događaja u bolesnika s EM-om i KM-om bio je konzistentan s onima u prethodno publiciranim kliničkim ispitivanjima fremanezumaba te kongruentan s onima u publiciranim ispitivanjima drugih monoklonskih protutijela, galkanezumaba i erenumaba (15, 18, 29, 30).

Zbog nedostatka podataka o primjeni monoklonskih protutijela na CGRP/CGRP receptor, uključujući fremanezumab, ne preporučuje se u trudnica i dojilja što treba imati na umu u svakodnevnom kliničkom radu sa ženama koje planiraju trudnoću (8, 24).

Ekspertna skupina Europskog udruženja za glavobolju (engl. *European Headache Federation*, EHF) je, nakon evaluacije rezultata publiciranih kliničkih ispitivanja monoklonskih protutijela na CGRP/CGRP receptor, u siječnju 2019. preporučila fremanezumab, erenumab i galkanezumab za specifičnu profilaktičku terapiju u bolesnika s EM-om i KM-om i s ≥ 2 prethodna neuspjeha nespecifične profilaktičke terapije i/ili pojave nuspojava na nju i/ili postojanja kontraindikacija za njezinu primjenu uslijed komorbiditeta (24). U slučaju pozitivnoga terapijskog odgovora, preporučeno trajanje liječenja je 6 – 12 mjeseci (24). Primjena monoklonskog protutijela na CGRP/CGRP receptor ne preporučuje se u bolesnika s migrenom i CV i/ili KV komorbiditetom, kod zloupotrebe alkohola i lijekova te u trudnica i dojilja (24). U ožujku 2019. EMA, odnosno Europska komisija, odobrava kliničku primjenu fremanezumaba u Europskoj uniji za specifičnu profilaktičku terapiju migrene u odraslih bolesnika koji imaju migrenu ≥ 4 dana na mjesec (8).

ZAKLJUČAK

Razvojem monoklonskih protutijela na CGRP, vazoaktivni neuropeptid uključen u nocicepciju i patogenezu migrene, odnosno njegov receptor, započinje era specifične profilaktičke terapije migrene.

Fremanezumab, monoklonsko protutijelo na CGRP, supkutano u mjesečnoj 225 mg i tromjesečnoj 675 mg primjeni u kliničkim ispitivanjima faze III dokazane je učinkovitosti, sigurnosti primjene i podnošljivosti u specifičnoj profilaktičkoj terapiji EM-e i KM-e u odraslih, inače zdravih bolesnika. Učinkovitost fremanezumaba održana je tijekom 12 mjeseci primjene. Učinkovitost fremanezumaba pokazana je i u bolesnika s EM-om i KM-om prethodno neuspješno liječenih s 2 do 4 klase lijekova za nespecifičnu oralnu profilaktičku terapiju. Česte nuspojave javljale su se samo lokalno na mjestu primjene – induracija, bol i eritem.

EMA je odobrila fremanezumab za specifičnu profilaktičku

terapiju migrene u odraslih bolesnika koji imaju migrenu ≥ 4 dana na mjesec. Ekspertna skupina EHF-a preporučuje primjenu fremanezumaba u bolesnika s EM-om i KM-om neuspješno liječenih s ≥ 2 lijeka za nespecifičnu oralnu profilaktičku terapiju i/ili pojave nuspojave na nju i/ili postojanja kontraindikacija za njezinu primjenu uslijed komorbiditeta. Daljnje praćenje kliničkih rezultata primjene fremanezumaba u heterogenoj općoj populaciji bolesnika s migrenom nužno je za odgovore o održanoj učinkovitosti i sigurnosti dugotrajne primjene u specifičnoj profilaktičkoj terapiji migrene.

LITERATURA

1. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;386(9995):743-800. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;38(1):1-211. DOI: 10.1177/0333102417738202.
3. Evers S, Afra J, Frese A i sur; European Federation of Neurological Societies. EFNS guideline on the drug treatment of migraine--revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009;16(9):968-81. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2009.02748.x.
4. Diamond S, Bigal ME, Silberstein S, Loder E, Reed M, Lipton RB. Patterns of diagnosis and acute and preventive treatment for migraine in the United States: results from the American Migraine Prevalence and Prevention study. *Headache* 2007;47(3):355-63. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2006.00631.x. Erratum in: *Headache* 2007;47(9):1365.
5. Blumenfeld AM, Bloudek LM, Becker WJ i sur. Patterns of use and reasons for discontinuation of prophylactic medications for episodic migraine and chronic migraine: results from the second international burden of migraine study (IBMS-II). *Headache* 2013;53(4):644-55. DOI: 10.1111/head.12055.
6. Vécsei L, Majláth Z, Szok D, Csáti A, Tajti J. Drug safety and tolerability in prophylactic migraine treatment. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14(5):667-81. DOI: 10.1517/14740338.2015.1014797.
7. Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, Krause DN. CGRP as the target of new migraine therapies - successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol* 2018;14(6):338-50. DOI: 10.1038/s41582-018-0003-1.
8. Ajovy (fremanezumab), Sažetak opisa svojstava lijeka, TEVA, datum revizije: travanj 2020. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ajovy-epar-product-information_hr.pdf. Datum pristupa: 11. 1. 2021.
9. Cohen-Barak O, Weiss S, Rasamoeliso M i sur. A phase 1 study to assess the pharmacokinetics, safety, and tolerability of fremanezumab doses (225 mg, 675 mg and 900 mg) in Japanese and Caucasian healthy subjects. *Cephalalgia* 2018 ;38(13):1960-71. DOI: 10.1177/0333102418771376.
10. Fiedler-Kelly JB, Cohen-Barak O, Morris DN i sur. Population pharmacokinetic modelling and simulation of fremanezumab in healthy subjects and patients with migraine. *Br J Clin Pharmacol* 2019;85(12):2721-33. DOI: 10.1111/bcp.14096.
11. Melo-Carrillo A, Strassman AM, Nir RR i sur. Fremanezumab-A Humanized Monoclonal Anti-CGRP Antibody-Inhibits Thinly Myelinated (A δ) But Not Unmyelinated (C) Meningeal Nociceptors. *J Neurosci* 2017;37(44):10587-96. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2211-17.2017.
12. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME i sur. Effect of Fremanezumab Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018;319(19):1999-2008. DOI: 10.1001/jama.2018.4853.

13. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME i sur. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *N Engl J Med* 2017;377(22):2113-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1709038.
14. Ferrari MD, Diener HC, Ning X i sur. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet* 2019;394(10203):1030-40. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31946-4.
15. Goadsby PJ, Silberstein SD, Yeung PP i sur. Long-term safety, tolerability, and efficacy of fremanezumab in migraine: A randomized study. *Neurology* 2020;95(18):e2487-e2499. DOI: 10.1212/WNL.0000000000010600.
16. Bigal ME, Dodick DW, Rapoport AM i sur. 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):1081-90. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00249-5.
17. Bigal ME, Edvinsson L, Rapoport AM i sur. 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):1091-100. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00245-8.
18. Silberstein SD, McAllister P, Ning X i sur. Safety and Tolerability of Fremanezumab for the Prevention of Migraine: A Pooled Analysis of Phases 2b and 3 Clinical Trials. *Headache* 2019;59(6):880-90. DOI: 10.1111/head.13534.
19. Dodick DW. CGRP ligand and receptor monoclonal antibodies for migraine prevention: Evidence review and clinical implications. *Cephalalgia* 2019;39(3):445-58. DOI: 10.1177/0333102418821662. Erratum in: *Cephalalgia* 2019;39(8):1069.
20. Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y i sur. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *N Engl J Med* 2017;377(22):2123-32. DOI: 10.1056/NEJMoa1705848.
21. Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, Carter JN, Ailani J, Conley RR. Evaluation of Galcanezumab for the Prevention of Episodic Migraine: The EVOLVE-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2018;75(9):1080-8. DOI: 10.1001/jamaneurol.2018.1212. Erratum in: *JAMA Neurol* 2019;76(7):872.
22. Tepper S, Ashina M, Reuter U i sur. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2017;16(6):425-34. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30083-2.
23. Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, Friedman DI, Selzler KJ, Aurora SK. Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology* 2018;91(24):e2211-e2221. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006640.
24. Sacco S, Bendtsen L, Ashina M i sur. 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. DOI: 10.1186/s10194-018-0955-y. Erratum in: *J Headache Pain* 2019;20(1):58.
25. Cowan R, Cohen JM, Rosenman E, Iyer R. Physician and patient preferences for dosing options in migraine prevention. *J Headache Pain* 2019;20(1):50. DOI: 10.1186/s10194-019-0998-8.
26. Ohlsson L, Kronvall E, Stratton J, Edvinsson L. Fremanezumab blocks CGRP induced dilatation in human cerebral, middle meningeal and abdominal arteries. *J Headache Pain* 2018;19(1):66. DOI: 10.1186/s10194-018-0905-8.
27. Depre C, Antalík L, Starling A i sur. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effect of Erenumab on Exercise Time During a Treadmill Test in Patients With Stable Angina. *Headache* 2018;58(5):715-23. DOI: 10.1111/head.13316.
28. Ho TW, Connor KM, Zhang Y i sur. Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist telcagepant for migraine prevention. *Neurology* 2014;83(11):958-66. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000771.
29. Camporeale A, Kudrow D, Sides R i sur. A phase 3, long-term, open-label safety study of Galcanezumab in patients with migraine. *BMC Neurol* 2018;18(1):188. DOI: 10.1186/s12883-018-1193-2.
30. Ashina M, Goadsby PJ, Reuter U i sur. Long-term safety and tolerability of erenumab: Three-plus year results from a five-year open-label extension study in episodic migraine. *Cephalalgia* 2019;39(11):1455-64. DOI: 10.1177/0333102419854082



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

prof. dr. sc. Damir Petavić, dr. med.
 Klinika za neurologiju
 Klinički bolnički centar Zagreb
 Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb
 e-mail: damir5pet@yahoo.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

8. prosinca 2020./December 8, 2020

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

11. siječnja 2021./January 11, 2021

