

## **LITERATURE REVIEW: EFEKTIVITAS ERENUMAB PADA PASIEN MIGRAIN KRONIK DISERTAI MOH (MEDICATION OVERUSE HEADACHE)**

**Dinda Shafira Rahmawati\*, Indah Laily Hilmi, Salman**

Universitas Singaperbangsa Karawang, Jl. HS.Ronggo Waluyo, Puseurjaya, Telukjambe Timur, Karawang, Jawa Barat 41361

\*[dindasr0607@gmail.com](mailto:dindasr0607@gmail.com)

### **ABSTRAK**

Gangguan nyeri kepala primer yang menjadi masalah kesehatan masyarakat adalah migrain kronik. Pengobatan migrain kronik yang belum spesifik menyebabkan terjadinya kegagalan pengobatan, dan memunculkan gangguan lanjutan dari efek penggunaan obat analgesik berlebih yang disebut dengan Medication Overuse Headache (MOH). Erenumab merupakan antibodi monoklonal (MAB) anti-CGRP yang menargetkan reseptor CGRP untuk pengobatan spesifik migrain primer. Kajian literature review dilakukan pada artikel ilmiah yang terindeks Q1-Q4 dengan rentang tahun 2017-2022, pencarian sumber menggunakan website Watase UAKE. Artikel ilmiah dikaji dengan melihat hasil penelitian yang dilakukan yaitu efektivitas pengobatan erenumab pada pasien migrain kronik yang disertai dengan MOH. Pada keseluruhan penelitian efektivitas erenumab secara nyata, data hasil penelitian menunjukkan kemanjuran dan keamanan yang bagus, dimana terdapat penurunan yang signifikan terkait jumlah hari sakit kepala dan jumlah hari migrain per bulan pada pasien migrain kronik dengan atau tanpa MOH yang mengikuti pengobatan erenumab. Pasien migrain kronik dengan atau tanpa MOH dapat menggunakan erenumab sebagai pengobatan profilaksis yang spesifik untuk pengobatan migrain primer, erenumab memiliki efektivitas kemanjuran dan keamanan yang bagus.

Kata kunci: cgrp; erenumab; mab; medication overuse headache; migrain kronik

## ***LITERATURE REVIEW : EFFECTIVENESS OF ERENUMAB IN CHRONIC MIGRAINE PATIENTS ACCOMPANIED BY MOH (MEDICATION OVERUSE HEADACHE)***

### **ABSTRACT**

*The primary headache disorder that is a public health problem is chronic migraine. Chronic migraine treatment that has not been specific causes treatment failure, and gives rise to further disruption of the effects of using an over-analgesic drug called Medication Overuse Headache (MOH). Erenumab is an anti-CGRP monoclonal antibody (MAB) that targets CGRP receptors for the specific treatment of primary migraine. Literature review studies were conducted on scientific articles indexed Q1-Q4 with a range of 2017-2022, source search using the Watase UAKE website. Scientific articles were studied by looking at the results of research conducted, namely the effectiveness of erenumab treatment in chronic migraine patients accompanied by MOH. In the overall study of the apparent effectiveness of erenumab, the results showed good efficacy and safety, where there was a significant decrease in the number of headache days and the number of migraine days per month in chronic migraine patients with or without MOH who followed the erenumab treatment. Chronic migraine patients with or without MOH can use erenumab as a prophylactic treatment specific to primary migraine treatment, erenumab has great efficacy and safety.*

*Keywords: cgrp; erenumab; mab; medication overuse headache; migraine chronic*

### **PENDAHULUAN**

Migrain merupakan gangguan nyeri kepala primer yang umum menyerang masyarakat terutama pada orang dengan rentang usia 20-50 tahun, berdasarkan data WHO migrain menempati urutan ketiga diantara kondisi yang paling melumpuhkan pada manusia (Ornello et al., 2020). Migrain diklasifikasikan menjadi dua yaitu migrain kronik dan migrain episodik, migrain kronik adalah penyakit migrain yang ditandai dengan terjadinya serangan pada unilateral secara berulang, berdenyut, dengan tingkat nyeri sedang sampai berat, dan tingkat

kekambuhannya  $\geq 8$  hari per bulannya pada pasien dengan sakit kepala  $\geq 15$  hari per bulan selama periode 3 bulan (Cainazzo et al., 2021).

Terapi yang disarankan untuk pasien migrain kronik dengan gejala yang terus berulang adalah memulai terapi profilaksis (Pellesi et al., 2017), jenis obat profilaksis yang dapat digunakan adalah antikonvulsan, antidepresan trisiklik, betablocker, dan calcium channel blocker. Tetapi penggunaan terapi ini jarang digunakan karena sulit dan kurang memuaskan terutama pada pasien penderita komorbiditas karena adanya masalah interaksi obat, keamanan, dan kemanjurannya. Oleh karena itu, banyak pasien yang menanggukuhkan pengobatan ini dan lebih memilih untuk menggunakan obat analgesik untuk menghilangkan rasa sakitnya. Namun penggunaan obat analgesik berlebih ini bukan menghilangkan rasa sakitnya tetapi justru memperburuknya (Cainazzo et al., 2021), sehingga menjadikan pasien mengalami sakit kepala sekunder yang disebabkan oleh penggunaan obat analgesik berlebih atau biasa disebut dengan Medication Overuse Headache (MOH). MOH ini terjadi pada 50% lebih pasien migrain kronik (Caronna et al., 2021), dimana pasien yang menderita migrain kronik disertai dengan MOH biasanya memiliki kualitas hidup yang rendah (QoL), produktivitas yang rendah, dan menderita komorbid psikiatri yaitu depresi (Cainazzo et al., 2021).

Pengobatan untuk pasien yang menderita migrain kronik disertai dengan MOH adalah melakukan penghentian penggunaan obat analgesik tersebut dan memulai terapi pencegahan farmakologis (Pensato et al., 2021). Kemunculan antibodi monoklonal CGRP baru-baru ini diklaim dapat menjadi terapi profilaksis migrain spesifik pertama (Scheffler et al., 2020). FDA telah menyetujui penggunaan antibodi monoklonal yang menargetkan CGRP untuk pencegahan gejala migrain episodik dan kronik pada orang dewasa (Lambru et al., 2020). Selain itu beberapa studi menyebutkan bahwa pengobatan ini dapat digunakan pada pasien migrain kronik disertai dengan MOH. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) merupakan neuromodulator kunci dalam patofisiologi migrain. Letak reseptor CGRP berada pada sistem saraf yang terhubung dengan patofisiologi migrain, seperti korteks, batang otak, daerah subkortikal, dan jalur trigeminal (Robblee et al., 2020). Pada saat serangan migrain terjadi, CGRP meningkat dalam sirkulasi ekstraserebral (Robblee et al., 2020) pengobatan menggunakan antibodi monoklonal CGRP ini dapat menurunkan kadarnya.

Salah satu obat antibodi monoklonal yang digunakan untuk pengobatan migrain adalah erenumab. Erenumab merupakan antibodi monoklonal manusia yang sepenuhnya memblokir reseptor CGRP. Dosis erenumab yang disarankan untuk mengurangi sakit kepala adalah 70 mg dan 140 mg (Cainazzo et al., 2021). Migrain merupakan penyakit yang banyak menyerang masyarakat di dunia termasuk Indonesia, sementara penelitian dan informasi mengenai migrain kronik yang disertai MOH dan pengobatannya menggunakan erenumab masih terbatas. Dengan demikian dibuatlah literature review ini untuk mengetahui efektivitas pengobatan migrain kronik menggunakan antibodi monoklonal anti-CGRP yaitu erenumab secara nyata, nantinya literature review ini diharapkan dapat membantu memberikan informasi mengenai migrain kronik dan pengobatannya menggunakan erenumab.

## **METODE**

Metode penelitian yang dilakukan adalah melakukan studi literatur dengan pencarian sumber melalui website Watase Uake dengan metode SLR, kata kunci yang digunakan adalah “migrain” “*medication overuse headache*” “erenumab”. Indeks jurnal yang dipilih adalah Q1, Q2, Q3, dan Q4 dengan tahun terbit antara 2017-2022. Artikel yang didapatkan awalnya sebanyak 50 literatur, kemudian di pilih kembali dan didapatkan 13 literatur yang terpilih sebagai literatur utama. 13 literatur ini kemudian dikaji dengan melihat efektivitas yang

dihasilkan dari pengobatan menggunakan erenumah terhadap pasien migrain kronik pada beberapa negara.

## HASIL

Tabel 1.  
Hasil Analisis Artikel

Ref.	Metode	Jumlah Pasien	Dosis Erenumab	Durasi Pengamatan	Negara	Obat Sebelumnya	Hasil
(Robblee et al., 2020)	Studi Observasi Retrospektif,	101 pasien, (95 pasien migrain kronik, 5 pasien migrain episodik, 19 pasien MOH)	1 injeksi per bulan (70 mg/140 mg)	6 bulan	Amerika	Topiramate, Gabapentin, Amitriptyline, Magnesium, Propanolol, Nortriptyline, Asam valproat, Venlafaxine, Memantine, Duloxetine, Riboflavin, Suplemen B kompleks, OnabotulinumtoxinA	↓ MHD ↓ MMD
(Ornello et al., 2020)	Studi Observasi	89 pasien (84 pasien migrain kronik, 64 pasien MOH)	70 mg/140 mg per bulan	6 bulan	Italia	Obat antiepilepsi, Obat antidepresan, Botulinumtoxin A, Antagonis kalsium, Beta blocker	↓ MMD ↓ Skor MIDA S
(Lamburr et al., 2020)	Audit Klinis Prospektif	164 pasien	70 mg per bulan	6 bulan	Inggris	Beta blocker (propanolol, atenolol), Trisiklik (amitriptyline, nortriptyline), Antikonvulsan (topiramate, gabapentin, pregabalin, sodium valproat), ARB (candesartan), Botulinumtoxin A, CCB (flunarizine), Pizotifen, Venlafaxine, Duloxetine, Antidepresan (mirtazapine),	↓ MMD ↓ MHD
(Scheffler et al., 2020)	Retrospektif	100 pasien (74 pasien migrain kronik, 26	70 mg per bulan	3 bulan	Jerman	Beta blocker (metoprolol, propanolol), Antidepresan	↓ MMD

		pasien migrain epsodik, 66 pasien MOH)				trisiklik (amitriptyline), CCB (flunarizine), Antikonvulsan (topiramate, asam valproat), Onabotulinumto xinA	
(Pensato et al., 2022)	Studi prospektif	103 pasien	70 mg/ 140 mg per bulan	3 bulan	Italia	Triptan NSAID Combination analgesic Tramadol	↓ MHD ↓ MPMI ↓ Skor MIDA S ↓ AD
(Cainazzo et al., 2021)	Studi retrospektif	81 pasien	70 mg/ 140 mg per bulan	3 bulan	Italia	Triptan NSAID	↓ MMD
(Cheng et al., 2020)	Observasio nal prospektif non- random	170 pasien migrain kronik	70 mg/ 140 mg per bulan	3-6 bulan	Austral ia	Triptan Onabotulinumto xinA Kodein	↓ MHD ↓ MMD
(Pensato et al., 2021)	Studi prospektif, multisentri s	396 pasien	N/A	3 bulan	Italia	CCB Beta blocker Trisiklik Anti epilepsi Onabotulinumto xinA	↓ MHD ↓ MMD ↓ MPMI
(Curonne et al., 2022)	Prospektif	303 pasien (69 pasien MOH)	70 mg/ 140 mg per bulan	6-12 bulan	Italia	N/A	↓ MHD ↓ MPMI ↓ Skor MIDA S
(Caronna et al., 2021)	Studi prospektif	139 pasien migrain kronik	140 mg per bulan	6 bulan	Spanyo l	NSAID Triptan	↓ MMD ↓ MHD
(Lowe et al., 2022)	Audit klinis prospektif	103 pasien migrain kronik	140 mg per bulan	3 bulan	Inggris	Analgesik Triptan	↓ MHD ↓ MMD
(Iannone et al., 2022)	Studi kohort prospektif monosentri s	203 pasien migrain kronik (172 pasien MOH)	70 mg/ 140 mg per bulan	12 bulan	Italia	Beta blocker Antidepresan trisiklik Antiepilepsi Onabotulinumto xinA Triptan Ergot	↓ MMD ↓ Skor MIDA S
(Storch et al., 2022)	Analisis retrospektif	82 pasien	70 mg per bulan	3 bulan	Jerman	Onabotulinumto xinA	↓ MHD

Catatan : MHD = *Monthly Headache Day*, MMD = *Monthly Migraine Day*, MPMI = *Monthly Pain Medication Intake*, MPI = *Mean Pain Intensity*, MIDAS = *Migraine Disability Assessment*, AD = *Analgesic Days*.

**PEMBAHASAN**

Erenumab merupakan antibodi monoklonal (MAB) anti-CGRP yang mulai direkomendasikan untuk pasien migrain kronik, FDA telah merilis persetujuan penggunaan obat ini pada tahun 2018 (Cainazzo et al., 2021). Uji klinis erenumab telah mencapai uji klinis tahap 3 (Scheffler et al., 2020), uji ini dilakukan pada pasien migrain kronik dan migrain episodik dengan atau tanpa MOH. Pada uji klinis fase 1 dilakukan pengujian keamanan, tolerabilitas, farmakodinamik dan farmakokinetik erenumab, dengan hasil pengujian yang memuaskan (Pellesi et al., 2017). Uji klinis fase 2 dilakukan untuk mengevaluasi efektivitas dan keamanan erenumab pada pasien migrain kronik dan episodik, didapatkan data bahwa erenumab 70 mg menunjukkan pengurangan yang signifikan terhadap plasebo dibandingkan dengan dosis 7 mg dan 21 mg (Pellesi et al., 2017). Sementara itu uji klinis fase 3 dilakukan untuk mengevaluasi erenumab dengan dosis 140 mg, hasil uji fase 3 ini menunjukkan efektivitas yang baik dimana sekitar 30% orang mencapai  $\geq 50\%$  pengurangan rata-rata MMD, dan menunjukkan bahwa erenumab dapat ini bekerja pada pasien yang pertama kali menggunakan MAB (Tepper, 2019).

Berdasarkan data tersebut, akhirnya banyak peneliti yang melakukan studi penelitian analisis secara langsung tentang efektivitas erenumab pada pasien migrain primer dengan menggunakan metode observasi prospektif, retrospektif, multicenter. Penelitian dilakukan pada instalasi kesehatan seperti rumah sakit di beberapa negara dengan karakteristik pasien penderita migrain kronik dengan atau tanpa MOH, berusia 18 tahun ke atas, memiliki atau tidak riwayat kegagalan pengobatan migrain, dan bersedia mengikuti pengobatan. Pengobatan erenumab ini dilakukan dengan memberikan erenumab satu dosis injeksi 70 mg atau 140 mg kepada pasien setiap 28 hari atau empat minggu sekali. Kemudian dilakukan evaluasi setiap bulannya dengan menghitung MMD (Monthly Migraine Day), MHD (Monthly Headache Day), skor MIDAS (Migraine Disability Assessment), skor NRS (Numeric Rating Scale), skor HIT-6 (Headache Impact Test-6). Penelitian ini rata-rata berjalan selama 3-12 bulan dengan evaluasi setiap bulannya. Pada penelitian yang dilakukan oleh Roblee et al. (2020) pada tahun 2018, studi kohort pada pasien migrain kronik dengan rata-rata hari sakit kepala 24,3 hari dan nilai keparahan 6,5/10. Hasil data yang ditunjukkan dari 58% pasien yang melakukan follow-up 6 bulan setelah pengobatan erenumab yaitu terjadi penurunan skor rata-rata MHD sebesar 5,5 hari dari 24,3 menjadi 18,3 dan untuk skor MMD berkurang 8,8 hari dari rata-rata awal 19,1 menjadi 10,7. Pasien migrain kronik pada studi ini telah menjalani terapi yang kurang efektif sebelumnya dan telah menerima perawatan onabotulinumtoxinA, respon erenumab pada pasien yang menerima atau pernah mencoba onabotulinumtoxinA masih tergolong baik.

Ornello et al. (2020) melakukan sebuah studi tentang kemanjuran dan keamanan dari erenumab, penelitian ini dilakukan pada tahun 2019 dengan jangka waktu 6 bulan. Populasi dilakukan pada pasien yang sulit diobati, termasuk pasien yang telah mengalami kegagalan pengobatan > 4 kali. Data hasil analisis didapatkan pada 76 pasien yang melakukan pengobatan selama 6 bulan menurunkan median MMD dari 19 menjadi 4, kemudian menurunkan nilai median dari penggunaan analgesik dari 10 menjadi 2. Selain itu nilai skor MIDAS juga menurun dari 46 menjadi 13, skor HIT-6 dari 66 menjadi 55,5, skor NRS dari 8 menjadi 5. Pada studi ini diketahui bahwa erenumab menurunkan intensitas, kecacatan, dan dampak sakit kepala serta gejala depresi dan kecemasan. Kemudian data pada studi ini juga menunjukkan adanya pengurangan gejala allodynia, allodynia merupakan penanda sensitivitas sentral dan khas migrain kronik. Erenumab juga dapat membantu mendetoksifikasi pasien dengan penggunaan obat yang berlebihan pada pasien migrain kronik. Pasien migrain kronik yang gagal dalam pengobatan onabotulinumtoxinA memberikan respon yang baik pada

pengobatan menggunakan erenumab, hal ini membuktikan bahwa erenumab dan onabotulinumtoxinA memiliki mekanisme aksi toksin yang berbeda.

Penelitian yang dilakukan Lambrou et al. (2020) pada tahun 2018-2019 di Inggris, pada 100 pasien yang menerima 3 dosis terjadi penurunan rata-rata MMD sebanyak 6 hari, dan rata-rata MHD berkurang sebanyak 6,3 hari. Kemudian pada 73 pasien yang menerima 6 dosis terjadi pengurangan rata-rata MMD menjadi 7,5 hari, dan rata-rata MHD jadi 6,8 hari. Selain itu juga terjadi penurunan persentase pasien dengan penggunaan obat berlebih dari 54% menjadi 20%. Hasil laporan pada penelitian ini menunjukkan bahwa erenumab dapat ditoleransi dengan baik dan efektif dalam mencegah gejala migrain selama 6 bulan. Mengenai dosis erenumab antara 70 mg dan 140 mg, diamati bahwa dosis 140 mg menunjukkan manfaat klinis yang lebih unggul dalam penurunan MMD, dosis 140 mg juga menunjukkan respon yang baik pada pasien yang tidak mendapatkan respon pada saat diberikan dosis 70 mg, serta dosis 140 mg menunjukkan keunggulan pada pasien yang telah mengalami kegagalan pengobatan > 2, sehingga dapat diketahui bahwa dosis erenumab 140 mg memberikan hasil yang baik dan lebih berkelanjutan dibandingkan dosis 70 mg pada pasien migrain kronik yang sulit diobati. Erenumab juga menunjukkan profil keamanan dan tolerabilitas yang menguntungkan pada pasien migrain kronik dan episodik dengan tingkat penghentian yang rendah.

Penelitian yang dilakukan di Jerman oleh Scheffler et al. (2020) mengenai terapi erenumab pada pasien migrain. Data klinis pasien menunjukkan terjadinya penurunan MMD  $\pm 50\%$  setelah 3 bulan pengobatan, jumlah rata-rata MMD berkurang sebanyak 4,72. Terdapat 23 pasien yang sudah tidak mengalami MOH setelah menggunakan erenumab selama 3 bulan. Hasil laporan dari penelitian ini menunjukkan bahwa erenumab juga efektif pada pasien migrain dengan tambahan MOH meskipun penggunaan obat yang berlebihan tidak dihentikan sebelum terapi, hasil ini mengkonfirmasi data analisis subkelompok studi erenumab migrain kronik fase II. Pada penelitian yang dilakukan oleh Pensato et al. (2022) pada tahun 2019-2020. Setelah pengobatan menggunakan erenumab pada pasien detox dan non-detox, pengurangan MHD mencapai -50%, dan juga terjadi pengurangan angka konsumsi analgesik serta berkurang nilai skor MIDAS dan HIT-6. Pengurangan skor MIDAS, HIT-6, MHD, dan lainnya mengkonfirmasi tentang keefektifan mAb anti-CGRP bahkan pada populasi pasien yang terganggu. Pada pasien migrain kronik yang terkena paparan analgesik dan triptan menghasilkan peningkatan regulasi CGRP di ganglion akar trigeminal dan darah, dimana peningkatan ini berpotensi mencerminkan kecenderungan lebih tinggi untuk merespons terapi anti-CGRP. Cainazzo et al. (2021) melakukan penelitian pada pasien migrain kronis yang disertai MOH selama 12 bulan, penelitian dilakukan pada pasien yang memiliki riwayat migrain kronik dan MOH yang lama dan memiliki sejumlah besar perawatan pencegahan yang gagal sebelumnya. Hasil data menunjukkan terjadinya penurunan skor MHD, NRS, AD, HIT-6 secara signifikan lebih rendah setiap bulannya. Mekanisme erenumab yaitu menargetkan reseptor CGRP pada antarmuka antara reseptor CLR dan reseptor RAMP1, sehingga bersaing dengan CGRP dengan spesifisitas tinggi. Mekanisme ini cocok untuk terapi pengobatan migrain kronik karena reseptor CGRP terlibat dalam sensitisasi trigeminal yang mendasari migrain kronik. Erenumab diketahui tidak hanya meredakan gangguan kerja pada penderita migrain kronik tetapi efek pengobatannya dapat bertahan lama hingga 1 tahun.

Cheng et al. (2020) melakukan penelitian tentang erenumab di Australia, penelitian dilakukan selama 3 bulan dengan 170 pasien, data analisis yang didapat setelah 3 bulan MMD berkurang 9,7 hari dan setelah 6 bulan penurunan MMD menjadi 10,2 hari, dan terjadi penurunan MHD sebanyak 9,2 hari. Pada penelitian ini satu-satunya subkelompok yang memiliki respon lebih baik adalah subkelompok dengan penggunaan obat triptan berlebih. Penelitian di Italia yang dilakukan oleh Pensato et al. (2021) selama 3 bulan. Dari 396 pasien yang menerima

pengobatan, yang memenuhi kriteria hanya 149 pasien. Hasil yang didapat yaitu penurunan MHD dari 25,4 menjadi 14,1, dan juga terdapat penurunan konsumsi pereda nyeri bulanan dari 46,1 menjadi 16,8. Responden pada penelitian ini juga mencakup pasien yang resisten terhadap terapi dan refraktori. Persentase pasien yang mencapai  $\geq 50\%$  status responden dalam kohort ini yaitu sebesar 51%, angka ini sebanding dengan yang dilaporkan pada RCT erenumab, mulai dari 30% - 50%. Dalam penelitian sebelumnya Pensato mendapati hasil bahwa mAb anti-CGRP menunjukkan kemanjuran yang konsisten pada pasien yang tidak mendapatkan atau pernah terapi onabotulinumtoxinA. Bukti praklinis menunjukkan tindakan komplementer dan sinergis sebagian dari terapi ini. Erenumab sebagai mAb anti-CGRP bertindak sistemik namun selektif pada ligan CGRP dan interaksi reseptor, sedangkan onabotulinumtoxinA bertindak secara perifer dengan menghambat pelepasan zat modulasi nyeri.

Penelitian yang dilakukan Curone et al. (2022) selama 6-12 bulan dengan 303 pasien, dimana 148 pasien diobati menggunakan erenumab. Hasil analisis menunjukkan penurunan MHD sebanyak 50% dan juga pengurangan AD 50%. Penurunan ini menunjukkan bahwa mAb anti-CGRP memiliki keefektifan yang tidak diragukan. Tingkat respon dalam penelitian ini cukup tinggi yaitu 80%, berkat terapi antibodi monoklonal yang efektif membuat pasien menghindari kebutuhan akan obat pereda nyeri. Caronna et al. (2021) juga melakukan penelitian di Spanyol selama 6 bulan pada pasien migrain kronik disertai MOH. Lebih dari 50% pasien mengalami penurunan MHD dan MMD  $\geq 50\%$  dimana pasien dengan MO: 63,6% dan pasien non-MO: 57,5%. Pengurangan MHD dan MMD sejalan dengan hasil kohort migrain kronik penelitian lainnya, dan lebih tinggi dari hasil uji klinis. Hasil ini menunjukkan bahwa mAb anti-CGRP merupakan pengobatan pencegahan yang efektif untuk pasien migrain refraktori dengan pengobatan berlebihan (MO), selain itu pengobatan ini juga aman dan dapat ditoleransi dengan baik.

Penelitian yang dilakukan oleh Lowe et al. (2022) pada tahun 2020 di Inggris. Sebanyak 103 pasien memulai studi pengobatan erenumab selama 3 bulan, hasil pengobatan menunjukkan adanya penurunan rata-rata yang signifikan pada MHD dari 28 hari menjadi 20 hari, dan median sakit kepala parah bulanan dari 15 hari menjadi 5 hari. Proporsi pasien yang mencapai pengurangan rata-rata MHD sebesar 30%, 50%, dan 75% adalah 72,2%, 61,8%, dan 32,0% pasien, nilai ini lebih besar dari yang dilaporkan pada uji klinis RCT pada migrain kronis dengan tingkat respons 50% dan 75% masing-masing sekitar 40% dan 20%. Tingkat respon yang tinggi dalam penelitian ini dapat dikaitkan dengan semua pasien memulai terapi erenumab dengan dosis 140 mg. Dalam penelitian ini tidak ditemukan adanya hubungan antara jenis kelamin, usia, jumlah obat yang digunakan sebelumnya, pengobatan yang berlebihan di awal terhadap respon erenumab. Studi penelitian Iannone et al. (2022) tentang efek jangka panjang MAB anti-CGRP pada pasien migrain kronik dengan berdasar pada skor MIDAS. 203 pasien di daftarkan pada pengobatan ini, setelah mendapatkan pengobatan selama 12 bulan didapatkan hasil adanya penurunan MMD dan skor MIDAS sebanyak 50%.

Hasil laporan menyebutkan keefektifan dan tolerabilitas jangka panjang dari antibodi anti-CGRP yang digunakan untuk pengobatan migrain, ditentukan berdasarkan kriteria AIFA dan rekomendasi para ahli dari wilayah Tuscany. Dimana menurut kriteria hanya pasien migrain kronik yang resisten dan penggunaan obat berlebihan, kelanjutan resep diperbolehkan hanya jika pasien melaporkan penurunan skor MIDAS  $\geq 50\%$  pada 3 dan 6 bulan pengobatan. Skor MIDAS memberikan evaluasi yang lebih baik daripada MMD atau tingkat respons saja, karena skor MIDAS sangat berkorelasi dengan penilaian dokter tentang tingkat keparahan penyakit. Hasil penelitian Iannone menunjukkan bahwa mAb anti-CGRP efektif dan dapat

ditoleransi selama 12 bulan pada pasien migrain kronik yang resisten dan penggunaan obat berlebihan. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengidentifikasi prediktor respons yang andal, karena tidak ada bukti terkini untuk prediktor klinis yang kuat dari respons terhadap mAb anti-CGRP. Prediktor dalam penelitian ini menyarankan untuk respons  $\geq 50\%$  lebih mungkin didapatkan pada pasien dengan beban klinis yang lebih rendah sebelum pengobatan, karena jumlah MMD yang tinggi di awal menunjukkan respons yang lebih rendah.

Storch et al. juga melakukan penelitian pada pengobatan erenumab dengan dosis 70 mg selama 3 bulan. Terdapat 82 pasien yang diobati dengan erenumab, setelah 3 bulan dapat dirasakan efek yang signifikan pada penurunan MHD dari 16,6 menjadi 11,6 hari. Selain dengan penurunan MHD, terapi erenumab yang dilakukan selama 3 bulan ini juga mengurangi intensitas rata-rata dan durasi serangan sakit kepala. Lama waktu penelitian untuk menilai efek terapeutik antibodi terutama pada pasien migrain kronis adalah minimal setelah 3 bulan, karena terkadang terjadi respon yang tertunda pada pasien dengan migrain kronik dibandingkan pasien migrain episodik. Oleh karena itu, pasien migrain kronik memerlukan periode evaluasi yang cukup lama sebelum diasumsikan tidak ada respons.

Hasil data studi analisis efektivitas erenumab secara nyata diatas, didapatkan hasil bahwa pada semua penelitian mendapatkan hasil yang cukup bagus dimana pada  $\pm 50\%$  responden nya mengalami penurunan skor MMD, MHD, MIDAS, sebanyak 30-70% hasil ini menunjukkan respon yang bagus dan menjadi bukti bahwa erenumab merupakan salah satu pengobatan profilaksis spesifik yang dapat digunakan untuk mengobati penyakit migrain primer. Selain menurunkan rata-rata skor migrain, pengobatan ini juga menurunkan skor MPMI yaitu asupan obat pereda nyeri yang digunakan tiap bulannya. Efek samping yang dilaporkan terkait dengan pengobatan menggunakan erenumab ini yaitu nyeri pada tempat suntikan, konstipasi (Robblee et al., 2020), gejala flu (Lambro et al., 2020), sakit perut, mual (Pensato et al., 2022). Kemudian efek samping yang menyebabkan penghentian obat adalah alergi (Ornello et al., 2020).

## SIMPULAN

Migrain kronik merupakan penyakit yang umum dan banyak terjadi, fase lanjutan dari migrain kronik adalah terjadinya *Medication Overuse Headache* karena penggunaan obat analgesik yang berlebih. Penemuan obat MAB anti-CGRP (erenumab) ini membuat sebuah kemajuan terkait dengan pengobatan migrain, hasil dari studi secara langsung telah menunjukkan efektivitas erenumab yang bagus karena dinilai memiliki efektivitas dan manfaat yang tinggi terhadap penurunan jumlah hari sakit kepala dan migrain per bulan, serta mengurangi terjadinya pengobatan berlebih yang berefek buruk.

## DAFTAR PUSTAKA

- Cainazzo, M. M., Baraldi, C., Ferrari, A., Lo Castro, F., Pani, L., & Guerzoni, S. (2021). Erenumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine Complicated with Medication Overuse Headache: an Observational, Retrospective, 12-Month Real-Life Study. *Neurological Sciences*, 42(10), 4193–4202. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05105-5>
- Caronna, E., Gallardo, V. J., Alpuente, A., Torres-Ferrus, M., & Pozo-Rosich, P. (2021). Anti-CGRP Monoclonal Antibodies in Chronic Migraine with Medication Overuse: Real-Life Effectiveness and Predictors of Response at 6 Months. *Journal of Headache and Pain*, 22(120), 4–10. <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01328-1>
- Cheng, S., Jenkins, B., Limberg, N., & Hutton, E. (2020). Erenumab in Chronic Migraine: An



- Australian Experience. *Headache*, 60(10), 1–8. <https://doi.org/10.1111/head.13968>
- Curone, M., Tullo, V., Didier, H. A., & Bussone, G. (2022). Overview on effectiveness of erenumab, fremanezumab, and galcanezumab in reducing medication overuse headache in chronic migraine patients. *Neurological Sciences*, 43(9), 5759-5761.
- Iannone, L. F., Fattori, D., Benemei, S., Chiarugi, A., Geppetti, P., & De Cesaris, F. (2022). Long-Term Effectiveness of Three Anti-CGRP Monoclonal Antibodies in Resistant Chronic Migraine Patients Based on the MIDAS score. *CNS Drugs*, 36(2), 191–202. <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00893-y>
- Lambru, G., Hill, B., Murphy, M., Tylova, I., & Andreou, A. P. (2020). A Prospective Real-World Analysis of Erenumab in Refractory Chronic Migraine. *Journal of Headache and Pain*, 21(61), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01127-0>
- Lowe, M., Murray, L., Tyagi, A., Gorrie, G., Miller, S., & Dani, K. (2022). Efficacy of Erenumab and Factors Predicting Response After 3 Months in Treatment Resistant Chronic Migraine: A Clinical Service Evaluation. *Journal of Headache and Pain*, 23(86), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01456-2>
- Ornello, R., Casalena, A., Frattale, I., Gabriele, A., Affaitati, G., Giamberardino, M. A., Assetta, M., Maddestra, M., Marzoli, F., Viola, S., Cerone, D., Marini, C., Pistoia, F., & Sacco, S. (2020). Real-Life Data on the Efficacy and Safety of Erenumab in the Abruzzo Region, Central Italy. *Journal of Headache and Pain*, 21(32), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01102-9>
- Pellesi, L., Guerzoni, S., & Pini, L. A. (2017). Spotlight on Anti-CGRP Monoclonal Antibodies in Migraine: The Clinical Evidence to Date. *Clinical Pharmacology in Drug Development*, 6(6), 534–547. <https://doi.org/10.1002/cpdd.345>
- Pensato, U., Baraldi, C., Favoni, V., Cainazzo, M. M., Torelli, P., Querzani, P., Pascasio, A., Mascarella, D., Matteo, E., Quintana, S., Asioli, G. M., Cortelli, P., Pierangeli, G., Guerzoni, S., & Cevoli, S. (2021). Real-Life Assessment of Erenumab in Refractory Chronic Migraine with Medication Overuse Headache. *Neurological Sciences*, 43(2), 1273–1280. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05426-5>
- Pensato, U., Baraldi, C., Favoni, V., Mascarella, D., Matteo, E., Andriani, G., Cainazzo, M. M., Cortelli, P., Pierangeli, G., Guerzoni, S., & Cevoli, S. (2022). Detoxification vs Non-Detoxification Before Starting an anti-CGRP Monoclonal Antibody in Medication Overuse Headache. *Cephalalgia*, 42(7), 645–653. <https://doi.org/10.1177/03331024211067791>
- Robblee, J., Devick, K. L., Mendez, N., Potter, J., Slonaker, J., & Starling, A. J. (2020). Real-World Patient Experience With Erenumab for the Preventive Treatment of Migraine. *Headache*, 60(9), 1–12. <https://doi.org/10.1111/head.13951>
- Scheffler, A., Messel, O., Wurthmann, S., Nsaka, M., Kleinschnitz, C., Glas, M., Naegel, S., & Holle, D. (2020). Erenumab in Highly Therapy-Refractory Migraine Patients: First German Real-World Evidence. *Journal of Headache and Pain*, 21(84), 1–5. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01151-0>
- Storch, P., Burow, P., Möller, B., Kraya, T., Heintz, S., Politz, N., & Naegel, S. (2022). Pooled Retrospective Analysis of 70 mg Erenumab in Episodic and Chronic Migraine: A

Two Tertiary Headache Centers Experience During Clinical Practice. *Acta Neurologica Belgica*, 122(4), 931–937. <https://doi.org/10.1007/s13760-021-01770-7>

Tepper, S. J. (2019). CGRP and Headache: A Brief Review. *Neurological Sciences*, 40, 99–105. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-03769-8>.