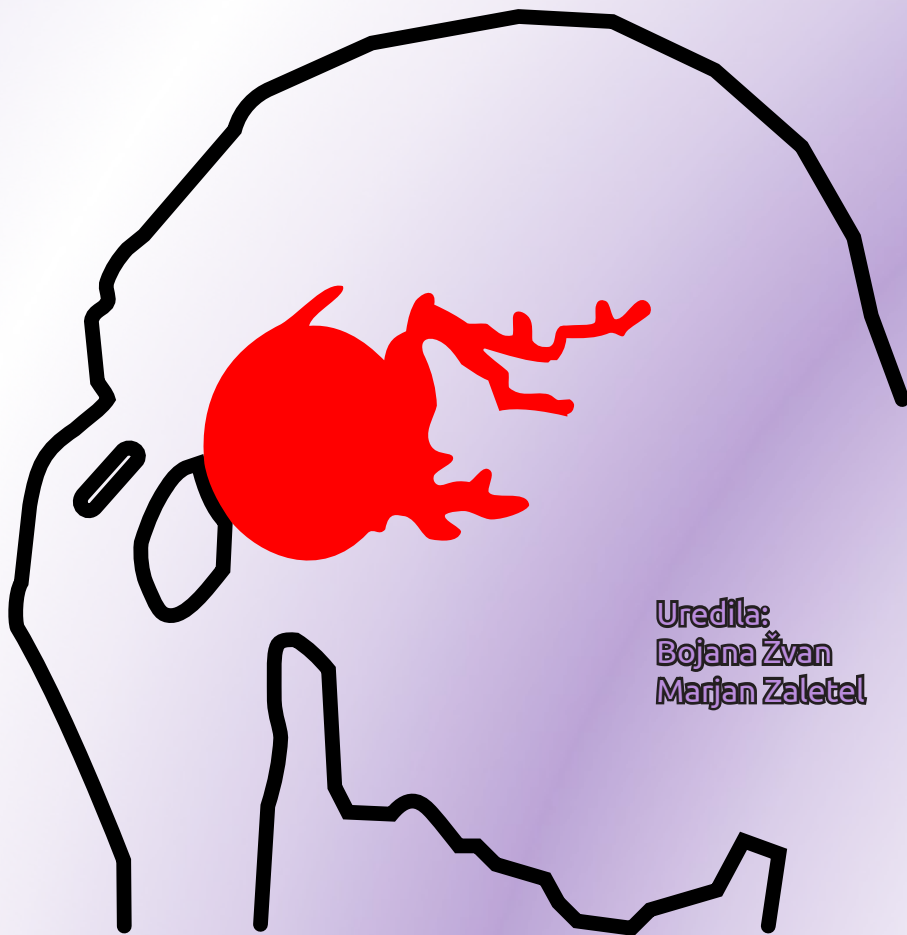


Sekcija za glavobol - Združenje nevrologov pri
Slovenskem zdravniškem društvu in
Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni



Uredila:
Bojana Žvan
Marjan Zaletel

MIGRENA 2025

Sekcija za glavobol - Združenje nevrologov pri Slovenskem zdravniškem društvu in
Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni

MIGRENA 2025

**zbornik poglavij strokovnega srečanja
za zdravnike, zdravstvene delavce in študente
Medicinske in Zdravstvene fakultete**

Uredila: Bojana Žvan in Marjan Zaletel

Ljubljana, april 2025

MIGRENA 2025

Izdalo in založilo: Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni

Uredila: **Bojana Žvan in Marjan Zaletel**

Oblikovanje in priprava za tisk: Gregor Jurgele

Naklada: 250 izvodov

Maloprodajna cena: 10 €

Ljubljana, april 2025

© Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616.857(075)(0.034.2)
616.831-009.7(075)(0.034.2)

MIGRENA (srečanje) (2025 ; Ljubljana)

Migrena 2025 [Elektronski vir] : zbornik poglavij strokovnega srečanja za zdravnike, zdravstvene delavce in študente Medicinske in Zdravstvene fakultete / uredila Bojana Žvan in Marjan Zaletel ; [organizatorja] Sekcija za glavobol - Združenje nevrologov pri Slovenskem zdravniškem društvu [in] Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni. - E-zbornik. - Ljubljana : Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni, 2025

ISBN 978-961-7168-05-1
COBISS.SI-ID 231473667

Izdajo publikacije sta omogočila:

Sekcija za glavobol - Združenje nevrologov pri Slovenskem zdravniškem društvu in Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni
v sodelovanju s slovenskimi in tujimi strokovnjaki

KAZALO

Žvan B., Zaletel M.	Uvod k zborniku Migrena 2025	13
Žvan B., Zaletel M.	Introduction to the Migraine 2025 proceedings	15
Došenović Bonča P., Perko D., Lotrič Dolinar A., Strgar-Hladnik M.	Breme migrene za bolnike in družbo / The burden of migraine on patients and society	17
Perko D.	Globalno o migreni / Global on migraine	21
Stepanović A.	Kaj lahko zdravnik družinske medicine stori za bolnike z migreno? / What can a family doctor do for migraine patients?	25
Zaletel M.	Migrena pri ženskah – pogled nevrologa / Migraine in women – a neurologist perspective	31
Vuković Cvetković V.	Migraine - unusual clinical presentations / Migraine – nenavadne klinične slike	35
Popit M.	Migrenska avra in interiktični simptomi / Migraine aura and interictal symptoms	41
Premzl M., Notar L., Ličina A.	Ali je migrena le nevrološka motnja? Povezave med migreno in srčno/možganskožilnimi boleznimi / Is migraine only a neurological disorder? Associations between migraine and cardiovascular/cerebrovascular diseases	45
Zaletel M., Požlep G.	Optimizacija koristi preventivnega zdravljenja migrene z uporabo intravenskega načina aplikacije / Optimizing the benefits of prophylactic treatment in migraine by utilizing the intravenous route of administration	49
Žvan B.	Kdaj izberemo rimegepant pri zdravljenju migrene? / When do we choose rimegepant in migraine treatment?	55
Zupan M.	Prednosti atogepanta v preventivi migrene / Benefits of atogepant in migraine prevention	59
Požlep G.	Nevromodulacija pri migreni – novi izzivi / Neuromodulation in migraine - new challenges	63
Budinčević H., Marčinko Budinčević A., Čaić B.	Cluster headache - new treatment approaches / Glavobol v skupkih – novi pristopi k zdravljenju	69
Demarin V., Morović S., Đerke F.	New targets for migraine treatment / Nove tarče zdravljenja migrene	71
Zaletel M.	Priporočila za akutno zdravljenje migrene / Recommendations for acute migraine treatment	75
Žvan B.	Priporočila za preventivno zdravljenje migrene / Recommendations for preventive treatment of migraine	83

Požlep G.	Priporočila za preprečevanje migrene z nefarmakološkimi metodami / Recommendations for migraine prevention with nonpharmacological methods	95
Ličina A.	Migrena kot dejavnik tveganja za srčno-žilne bolezni / Migraine as a risk factor for cardiovascular disease	99
Narič D.	Vloga fizioterapevta in pri obravnavi bolnika z migreno – izkušnje iz tujine / The role of physiotherapists in the treatment of patients with migraine - experiences from abroad	103
Golež A.	Akupunktura za lajšanje migrene / Acupuncture as a treatment for migraine	107

SEZNAM AVTORJEV

doc. dr. Hrvoje Budinčević, dr. med.

Sveti Duh University Hospital, Department of Neurology,
Sveti Duh 64, 10000 Zagreb, Croatia

in

Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine, Department
of Neurology and Neurosurgery,
Ulica Josipa Huttlera 4, 31000 Osijek, Croatia

Barbara Čaić, dr. med.

Sveti Duh University Hospital, Department of Neurology,
Sveti Duh 64, 10000 Zagreb, Croatia

**prof. dr. Vida Demarin, dr. med., FAAN, FAHA, FEAN, FESO, Fellow of
Croatian Academy of Sciences and Arts**

International Institute For Brain Health,
Trg Josipa Jurja Strossmayera 14, 10000 Zagreb, Croatia

prof. dr. Petra Došenović Bonča

Univerza v Ljubljani, Ekonomska fakulteta,
Kardeljeva ploščad 17, 1000 Ljubljana

Filip Đerke, dr. med.

University Hospital Dubrava, Department of Neurology, Referral Centre for
Preoperative Assessment of Patients with Pharmacoresistant epilepsy,
Avenija Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb, Croatia

dr. Ana Golež, dr. med.

Splošna bolnišnica Celje,
Oblakova ulica 5, 3000 Celje

Albina Ličina, dipl. m. s.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Nevrološka klinika, Klinični oddelek za
vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo,
Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana

doc. dr. Aleša Lotrič Dolinar

Univerza v Ljubljani, Ekonomska fakulteta,
Kardeljeva ploščad 17, 1000 Ljubljana

Anita Marčinko Budinčević, dr. med.

Sveti Duh University Hospital, Department of Neurology,
Sveti Duh 64, 10000 Zagreb, Croatia

asist. prof. Sandra Morović, dr. med.

Arsano Medical Group,
Ilica 1 A, 10000 Zagreb, Croatia

Dragan Narić, dipl. fiziot.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Nevrološka klinika, Služba za
nevror rehabilitacijo, Enota za fizioterapijo,
Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana

Luka Notar, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Nevrološka klinika, Klinični oddelek za
vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo,
Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana

dr. Denis Perko, dr. med.

Splošna bolnišnica dr. Franca Derganca Nova Gorica,
Ulica padlih borcev 13 A, 5290 Šempeter pri Gorici
in
Nacionalni inštitut za javno zdravje,
Trubarjeva cesta 2, 1000 Ljubljana

Matjaž Popit, dr. med.

Splošna bolnišnica Murska Sobota, Interni oddelek, Nevrološki odsek,
Ulica dr. Vrbnjaka 6, Rakičan, 9000 Murska Sobota

prim. Gorazd Požlep, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Kirurška klinika, Klinični oddelek
za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Oddelek za
zdravljenje bolečine,
Vodnikova cesta 62, 1000 Ljubljana

Maša Premzl, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Nevrološka klinika, Klinični oddelek za
vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo,
Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana

prim. asist. dr. Aleksander Stepanović, dr. med.

Osnovno zdravstvo Gorenjske, Zdravstveni dom Škofja Loka,
Stara cesta 10, 4220 Škofja Loka
in
Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Katedra za družinsko medicino,
Poljanski nasip 58, 1000 Ljubljana

Mihaela Strgar Hladnik, dr. med.

Zdravstveni dom Ljubljana, Enota Bežigrad, PE Črnuče,
Primožičeva ulica 2, 1231 Ljubljana-Črnuče

dr. Vlasta Vuković Cvetković, dr. med.

Rigshospitalet – Glostrup, Danish Headache Center, Department of
Neurology Copenhagen, Denmark

dr. Marjan Zaletel, dr. med., višji svetnik

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Kirurška klinika, Klinični oddelek za
anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Oddelek za terapijo
bolečine,

Vodnikova cesta 62, 1000 Ljubljana

in

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Nevrološka klinika, Klinični oddelek za
vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo,

Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana

doc. dr. Matija Zupan, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Nevrološka klinika, Klinični oddelek za
vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo,

Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana

prim. prof. dr. Bojana Žvan, dr. med., višja svetnica, FESO

Sekcija za glavobol, Slovensko zdravniško društvo, Domus Medica,
Dunajska cesta 162, 1000 Ljubljana

in

Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni,

Mala ulica 8, 1000 Ljubljana



»Dobro življenje je smer in ne stanje bivanja. Je smer, ne cilj«. (Neznan avtor)

Migrena je ena najstarejših bolezni, ki jih pozna človeštvo, in že dolgo velja za eno najbolj obremenjujočih ter najpogostejših bolezni po vsem svetu. Predstavlja veliko breme ne le za bolnike, temveč tudi za zdravstvene sisteme.

Nekatere najzgodnejše opise resnih glavobolov najdemo že pri starih Egipčanih, pri čemer zapisi segajo v leto 1200 pr. n. št. Veliko kasneje, okoli leta 400 pr. n. št., je Hipokrat opisal motnje vida, ki lahko nastopijo pred migreno, kot so utripajoče luči ali zamegljen vid – pojav, danes znan kot avra. Prav tako je omenil olajšanje, ki ga bolniki občutijo po bruhanju. Zasluge za prvo natančnejšo opredelitev migrene pripisujemo Areteju iz Kapadokije, ki je v 2. stoletju opisal enostranske glavobole, značilne za migreno, in z njimi povezano bruhanje. Sam izraz »migrena« izhaja iz latinske besede hemicrania, kar pomeni »polovica lobanje«. Ta termin je prvi uporabil Galen iz Pergamona za opis enostranske bolečine, značilne za migreno. Menil je, da bolečina izvira iz mening in žilja v glavi ter opozoril na povezavo med želodcem in možgani, saj je migreno pogosto spremljalo bruhanje. Islamski filozof Avicenna je v svojem medicinskem učbeniku El Qanoon fel teb podrobno opisal migreno ter izpostavil, kako jo lahko poslabšajo določena hrana, pijača, zvoki in svetloba. Omenil je tudi, da bolniki potrebujejo počitek v temni sobi, dokler napad ne mine. Migrena je bila omenjena tudi v publikaciji Bibliotheca Anatomica, Medic, Chirurgica, izdani v Londonu leta 1712, kjer je bila opisana skupaj z drugimi vrstami glavobolov.

Šele v poznih 1930-ih sta Graham in Wolff poročala, da lahko kolač, ki vsebuje ergotamin, olajša migreno, saj povzroča vazokonstrikcijo razširjenih možganskih krvnih žil. Leta 1950 je Harold Wolff predlagal teorijo, da so nenormalnosti krvnih žil povezane z nastankom migrene. Kljub stoletjem raziskav se je šele v zadnjih desetletjih močno okrepilo razumevanje te kompleksne bolezni, kar je prineslo boljše možnosti zdravljenja in preventive. Tradicionalno je zdravljenje migrene temeljilo na naključnih odkritjih zdravil, prvotno razvitih za druge namene. Prvi specifični medikament, metisergid, je bil zaradi varnostnih pomislekov kmalu umaknjen. Kasneje so bili razviti ergotamini in triptani, ki so ciljno namenjeni zdravljenju migrene. Napredek v biokemiji in molekularni biologiji ter razvoj sodobnih metod oblikovanja zdravil so povzročili pomemben preobrat v zdravljenju migrene. Nova zdravila, kot so gepanti, imajo podobno učinkovitost kot triptani, vendar brez tveganja za žilne bolezni ali prekomerno uporabo zdravil. Predstavljajo napredno možnost preprečevanja migrene, saj zagotavljajo visoko učinkovitost in boljšo varnost. Pomemben napredek prinašajo tudi monoklonska protitelesa (mPt), usmerjena proti peptidu CGRP (povezanemu z genom za kalcitonin), ki omogočajo izjemno učinkovite rezultate pri zdravljenju celotnega spektra migrene. Zaradi minimalnih neželenih učinkov so presegla učinkovitost starejših peroralnih zdravil. Poleg

triptanov, ki delujejo na receptorje 5HT1B in 5HT1D, so na voljo tudi ditani, ki ciljno delujejo na serotonininske receptorje 5HT1F, ne da bi vplivali na žilni sistem. Zagotavljajo boljšo učinkovitost, lažjo prenosljivost in večjo varnost, kar odpira nove možnosti akutnega zdravljenja migrene.

Nevromodulacijsko zdravljenje sega v sredino 19. stoletja, a je šele sodobni razvoj nevroznanosti in biomedicinske tehnologije omogočil napredne nevromodulacijske naprave za zdravljenje migrene. Njihova učinkovitost, sprejetost med bolniki ter stroškovna dostopnost bodo v prihodnje pokazale, ali lahko spremenijo paradigmo zdravljenja in postanejo del standardne oskrbe.

Na strokovnem srečanju Migrena 2025 bodo predstavljena slovenska priporočila za akutno in preventivno zdravljenje migrene, ki bodo temeljila na smernicah Mednarodnega združenja za glavobol (IHS – International Headache Society) in Ameriškega združenja za glavobol (AHS – American Headache Society). Priporočila bodo prilagojena slovenski zdravstveni praksi in upoštevala razpoložljive smernice ter strokovna soglasja.

Kljub jasnim dokazom o hitrejši in učinkovitejši obravnavi celotnega spektra migrene ter visoki varnosti novih zdravil številni še vedno vztrajajo pri zahtevi zdravstvenih zavarovalnic, da bolniki najprej preizkusijo starejša peroralna zdravila, preden jim je omogočen dostop do sodobnih terapij. To paradokсно povečuje breme migrene tako za posameznike kot za celotno družbo in povečuje družbene stroške.

LITERATURA

1. Mandal A. *Migraine History*. 2023 [citirano 2025, marec 15]. Dosegljivo na: <https://www.news-medical.net/health/Migraine-History.aspx>.

Bojana Žvan in Marjan Zaletel

INTRODUCTION TO THE MIGRAINE 2025 PROCEEDINGS



»The good life is a direction, not a state of being. It is a direction not a destination«. (Author Unknown)

Migraine is one of the oldest known diseases and has long been considered one of the most burdensome and common illnesses worldwide. It presents a significant burden not only for patients but also for healthcare systems.

Some of the earliest descriptions of severe headaches can be found among the ancient Egyptians, with records dating back to 1200 BC. Much later, around 400 BC, Hippocrates described visual disturbances that can precede migraines, such as flashing lights or blurred vision – a phenomenon now known as aura. He also mentioned the relief that patients feel after vomiting. The first precise definition of migraine is attributed to Aretaeus of Cappadocia, who, in the 2nd century, described unilateral headaches characteristic of migraine and the associated vomiting. The term “migraine” originates from the Latin word *hemicrania*, meaning “half of the skull.” This term was first used by Galen of Pergamon to describe the unilateral pain typical of migraines. He believed that the pain originated from the meninges and blood vessels in the head and noted the connection between the stomach and the brain, as migraines were often accompanied by vomiting. The Islamic philosopher Avicenna provided a detailed description of migraines in his medical textbook *El Qanoon fel teb*, highlighting how certain foods, drinks, sounds, and light could worsen the condition. He also noted that patients need to rest in a dark room until the attack subsides.

Migraine was also mentioned in the publication *Bibliotheca Anatomica, Medic, Chirurgica*, published in London in 1712, where it was described alongside other types of headaches. It was not until the late 1930s that Graham and Wolff reported that an ergotamine-containing cake could relieve migraines by causing vasoconstriction of dilated cerebral blood vessels. In 1950, Harold Wolff proposed the theory that vascular abnormalities were linked to the development of migraines. Despite centuries of research, it is only in recent decades that the understanding of this complex disease has significantly advanced, leading to better treatment and prevention options. Traditionally, migraine treatment was based on the accidental discovery of medications originally developed for other purposes. The first specific drug, methysergide, was soon withdrawn due to safety concerns. Later, ergotamines and triptans were developed, specifically targeting migraine treatment. Advances in biochemistry and molecular biology, as well as the development of modern drug design methods, have led to a significant breakthrough in migraine treatment. New drugs, such as gepants, have similar efficacy to triptans but without the risk of vascular disease or medication overuse. They represent an advanced option for migraine prevention, offering high effectiveness

and better safety. Significant progress has also been made with monoclonal antibodies (mAbs) targeting the calcitonin gene-related peptide (CGRP), which provide exceptional treatment results across the migraine spectrum. Due to minimal side effects, they have surpassed the effectiveness of older oral medications. In addition to triptans, which act on 5HT1B and 5HT1D receptors, ditans are now available, specifically targeting 5HT1F serotonin receptors without affecting the vascular system. They offer improved efficacy, better tolerability, and greater safety, opening new possibilities for acute migraine treatment.

Neuromodulation therapy dates back to the mid-19th century, but only modern advances in neuroscience and biomedical technology have enabled the development of advanced neuromodulation devices for migraine treatment. Their effectiveness, patient acceptance, and cost accessibility will determine whether they can change the treatment paradigm and become part of standard care.

At the professional meeting Migraine 2025, Slovenian recommendations for acute and preventive migraine treatment will be presented, based on the guidelines of the International Headache Society (IHS) and the American Headache Society (AHS). The recommendations will be adapted to Slovenian healthcare practice, considering available guidelines and expert consensus.

Despite clear evidence of faster and more effective management of the entire migraine spectrum, as well as the high safety of new drugs, many still insist on the requirement by health insurance companies that patients first try older oral medications before gaining access to modern therapies. This paradoxically increases the burden of migraines for individuals and society as a whole, leading to higher social costs.

LITERATURE

1. Mandal A. *Migraine History*. 2023 [cited 2025, March 15]. Available at: <https://www.news-medical.net/health/Migraine-History.aspx>.

Bojana Žvan and Marjan Zaletel

BREME MIGRENE ZA BOLNIKE IN DRUŽBO

THE BURDEN OF MIGRAINE ON PATIENTS AND SOCIETY

*Petra Došenović Bonča, Denis Perko, Aleša Lotrič Dolinar,
Mihaela Strgar-Hladnik*

POVZETEK

Migrena je povezana tako z neposrednimi zdravstvenimi in nezdravstvenimi stroški kot tudi s posrednimi stroški zaradi izgub produktivnosti, negativno pa vpliva na kakovost življenja bolnikov (1). V prispevku prikazujemo preliminarne ocene izbranih elementov neposrednih zdravstvenih stroškov in stroškov bolniškega staleža zaradi migrene v Sloveniji v letu 2023.

Ocene neposrednih zdravstvenih stroškov temeljijo na podatkih NIJZ o hospitalizacijah po modelu SPP z glavno diagnozo G43, o kurativnih obravnavah oziroma pregledih (prvih in kontrolnih), pri katerih je ena izmed petih možnih kodiranih diagnoz G43, ter na podatkih o izdatkih za zdravila proti migreni (N02C glede na ATC klasifikacijo). Vrednostni obseg vseh navedenih obravnav je opredeljen s pomočjo šifrantov storitev ZZZS (2) in dogovora o programih zdravstvenih storitev za leto 2023 (3). Ocena stroškov izgub produktivnosti temelji na podatkih o izgubljenih koledarskih dnevih zaradi bolniškega staleža, ovrednotenih po metodi človeškega kapitala, torej z izgubo dohodka koristnikov staleža.

V letu 2023 je bilo zaradi migrene hospitaliziranih 89 pacientov, vrednost 91 hospitalizacij pa je znašala 62.099 evrov. Na primarni in sekundarni ravni je bilo opravljenih zaradi migrene 11.437 ambulantnih kurativnih pregledov, v ambulantah splošne medicine pa še 10.610 kratkih pregledov in posvetov po telefonu, e-pošti in drugih IKT sredstvih. Ocenjena skupna vrednost teh obravnav znaša 252.199 evrov. Prvi kurativni pregledi so bili opravljeni za 4.724 oseb, kontrolni pregledi za 1.952 oseb, kratki pregledi v splošnih ambulantah za 2.634 oseb, posveti z uporabo IKT pa za 1.355 oseb. Celotna vrednost vseh receptov za zdravila za migreno je znašala 4,96 milijona evrov, kar je skoraj 100 evrov na recept oziroma 366 evrov na prejemnika recepta v povprečju. V obdobju petih let se je vrednost izdatkov za proučevana zdravila povečevala za 59 % letno v povprečju. Zaradi migrene je bilo na bolniškem staležu 4.065 oseb. Izgubljenih je bilo skupaj 18.526 koledarskih dni, torej 4,6 dneva na leto na koristnika staleža v povprečju. Glede na višino povprečnega stroška dela v Sloveniji v letu 2023 na dan (84,8 evra), lahko ocenimo strošek bolniškega staleža na 1,6 milijona evrov.

Rezultati kažejo, da imajo med neposrednimi zdravstvenimi stroški ključno vlogo zdravila proti migreni, breme absenzizma pa je tudi občutno večje od stroškov hospitalizacij in kurativnih obravnav. Breme migrene je v tem prispevku sicer podcenjeno, saj niso zajeti preventivni pregledi, diagnostika,

izobraževalni programi in podobno, prav tako niso zajete vse vrste izgub produktivnosti (npr. prezentizem). Prav tako ocene neposrednih zdravstvenih stroškov temeljijo na diagnozi G43, pri čemer je v praksi za pacienta z migreno pogosto kodirana diagnoza glavobol. Kljub navedenim omejitvam pa rezultati kažejo, da je spremljanje bremena migrene z vidika družbe in ne samo z vidika plačnika, torej ZZS, ključno, saj lahko s sodobnimi učinkovitimi načini obvladovanja migrene zmanjšamo občutne izgube produktivnosti zaradi migrene.

Ključne besede: ekonomsko breme, migrena, neposredni stroški, stroški absentizma.

SUMMARY

Migraine is associated with both direct medical and non-medical costs as well as indirect costs due to productivity losses and a significant negative impact on the quality of life of patients. This paper shows preliminary results on key components of direct medical costs and sickness absenteeism costs of migraine in Slovenia in 2023.

Estimates of direct medical costs are based on NIJZ data on DRG hospitalizations with G43 as the main diagnosis, data on curative outpatient visits (first and follow-up), in which G43 is one of five possible coded diagnoses, and on data on expenditures for migraine drugs (N02C according to the ATC classification). The costs of studied treatments are estimated based on the services code lists of ZZS (2) and the agreement on health service programs for 2023 (3). Sickness absenteeism costs reflect lost calendar days due to sick leave, valued according to the human capital method, i.e., by considering income losses of people on sick leave.

In 2023, 89 patients were hospitalized due to migraine, costs of 91 hospitalizations amounted to 62,099 euros. At the primary and secondary level, there were 11,437 outpatient curative visits due to migraine, and 10,610 short examinations and consultations by telephone, e-mail and other ICT means were performed by family doctors. The estimated total costs of these treatments amount to 252,199 euros. First curative visits were recorded for 4,724 patients, follow-up visits for 1,952 patients, short examinations in general practice clinics for 2,634 patients, and consultations using ICT for 1,355 patients. The cost of all prescriptions for migraine amounted to 4.96 million euros, which is almost 100 euros per prescription or 366 euros per prescription recipient on average. Over a five-year period, the costs of the studied drugs increased by 59% annually on average. There were 4,065 people on the sick leave due to migraine. A total of 18,526 calendar days were lost, i.e., 4.6 days per year per patient on sick leave on average. Given the average labour cost in Slovenia in 2023 per day (84.8 euros), we can estimate absenteeism costs at 1.6 million euros.

The results show that migraine medications play a key role in direct health costs, and the burden of absenteeism is also significantly higher than the costs of hospitalizations and curative outpatient visits. The burden of migraine is underestimated in this paper, as preventive examinations, diagnostics, educational programs, etc. as well as all types of productivity loss (e.g. presenteeism) are not included in the study. Direct medical cost estimates are also based on the G43 diagnosis, while in practice a patient with migraine is often coded as experiencing a headache. Despite the aforementioned limitations, the results show that investigating the burden of migraine from the societal perspective and not only from the perspective of the public payer is crucial, as modern effective methods of migraine management can reduce significant productivity losses due to migraine.

Keywords: absenteeism costs, direct costs, economic burden, migraine.

LITERATURA / LITERATURE

1. Lotrič Dolinar A, Žvan B, Došenović Bonča P. *Productivity Losses Due to Migraine in Slovenia: An Analysis of Absenteeism and Presenteeism Costs Based on Administrative and Self-Reported Data*. *Zdr Varst.* 2020; 59(2):75–82.
2. ZZZS. *Navodilo o beleženju in obračunavanju zdravstvenih storitev in izdanih materialov*. Verzija 2023-27. <https://partner.zzs.si/sifranti/>
3. *Uredba o programih storitev obveznega zdravstvenega zavarovanja, zmogljivostih, potrebnih za njegovo izvajanje, in obsegu sredstev za leto 2023*, Uradni list RS, št. 8/23.

POVZETEK

O migreni so poročali že pred tisočimi leti. Za migreno so trpeli številni znani ljudje. Migrena vsako leto prizadene več kot milijardo ljudi in je ena najpogostejših nevroloških motenj z visoko prevalenco in obolevnostjo, zlasti med mladimi odraslimi in ženskami. Globalna prevalenca migrene se je znatno povečala v zadnjih treh desetletjih (1). Največje število primerov je v starostni skupini od 30. do 34. leta s postopnim upadanjem v starejših starostnih skupinah pri obeh spolih. V obsežnih epidemioloških študijah je bilo ugotovljenih več dejavnikov tveganja za migrenske napade. Intenzivnost in pogostost bolečine sta povezani z biološkimi in psihološkimi motnjami kot tudi z vnetjem (2). Povezana je s številnimi spremljajočimi boleznimi, ki segajo od stresa do samomora. Pogosto je povezana s hormonskimi nihanjem, zlasti spolnih (estrogen). Ženske namreč trpijo za migrenami približno dvakrat pogosteje kot moški. Opazne so bile strukturne in funkcionalne razlike na magnetni resonanci. Zdi se, da trenutno razpoložljivi dokazi potrjujejo zapleteno povezavo med migreno in metaboličnim sindromom. Epidemiološke raziskave so pokazale, da imajo genetski dejavniki pomembno vlogo pri razvoju migrene z in brez avre. Med drugim epigenetski dejavniki lahko vplivajo na razvoj, kronifikacijo in celo odziv na zdravljenje migrene. Starost, ženski spol in nizka stopnja izobrazbe so najpomembnejši demografski dejavniki tveganja za kronifikacijo migrene, medtem ko lahko višja izobrazba deluje kot zaščitni dejavnik (3). Obstaja močna in pomembna povezava med spanjem in migrenami, pri čemer so motnje spanja povezane z vrsto in resnostjo migrene. Ugotovljeno je bilo tudi, da so motnje hranjenja povezane z migreno. Dokazano je, da je migrena dejavnik tveganja za kardiovaskularne bolezni. Ta povezava je močnejša pri bolnikih z avro kot pri tistih brez avre. Dokazane so tudi povezave med migreno in drugimi nevrološkimi (epilepsija, motnje gibanja, multipla skleroza), gastroenterološkimi in revmatološkimi boleznimi. O povezavi med migreno in nekaterimi psihološkimi dejavniki, kot so nagnjenost k perfekcionizmu, nevroticizem, potlačena agresija in melanholično razpoloženje poročajo že več kot stoletje. Naraščajoča raven stresa prispeva k večji prevalenci migrene. V več študijah je bilo ugotovljeno, da imajo posamezniki z migreno povečano tveganje za afektivne in anksiozne motnje. Bolniki z migreno imajo tudi petkrat večjo verjetnost, da bodo zboleli za obsesivno kompulzivno motnjo kot osebe brez migrene. Zelo močna je tudi povezava med migreno in depresivnimi motnjami. Lahko se zaključi, da si z jasnejšo opredelitvijo pomembnih bioloških in psiholoških dejavnikov ter razumevanjem patofizioloških mehanizmov lahko ustvarimo nova spoznanja o preprečevanju, preoblikovanju oskrbe, načrtih upravljanja in personaliziranih strategijah zdravljenja migrene.

Ključne besede: dejavniki tveganja, epidemiologija, komorbidnosti, migrena.

SUMMARY

Stories about migraines have been reported thousands of years ago. Many notable people have suffered from migraine. Migraine affects more than one billion people each year and is one of the most common neurological disorders with a high prevalence and morbidity, especially among young adults and women. The global prevalence of migraine has increased significantly over the last three decades (1). The highest number of cases is in the age group 30–34 years, with a gradual decline in older age groups in both sexes. Large epidemiological studies have identified several risk factors for migraine attacks. Pain intensity and frequency are associated with biological and psychological disorders as well as inflammation (2). Migraine is associated with a number of comorbidities ranging from stress to suicide. It is also often associated with hormonal fluctuations, particularly sexual (oestrogen). In fact, women suffer from migraines approximately twice as often as men. Structural and functional differences have been observed on MRI. The currently available evidence seems to support a complex link between migraine and metabolic syndrome. Epidemiological studies have shown that genetic factors play an important role in the development of migraine with and without aura. Among other things, epigenetic factors may influence the development, chronicity and even response to treatment of migraine. Age, female sex and low educational attainment are the most important demographic risk factors for migraine chronicity, while higher education may act as a protective factor (3). There is a strong and significant association between sleep and migraine, with sleep disturbances being associated with migraine type and severity. Eating disorders have also been found to be associated with migraine. Migraine has been shown to be a risk factor for cardiovascular disease. This association is stronger in patients with aura than in those without aura. Associations between migraine and other neurological (epilepsy, movement disorders, multiple sclerosis), gastroenterological and rheumatological diseases have also been demonstrated. The association between migraine and certain psychological factors such as perfectionism, neuroticism, repressed aggression and melancholic mood has been reported for more than a century. Increasing stress levels contribute to a higher prevalence of migraine. Several studies have found that individuals with migraine have an increased risk of affective and anxiety disorders. Migraine sufferers are also five times more likely to suffer from obsessive compulsive disorder than non-migraine sufferers. The association between migraine and depressive disorders is also very strong. It can be concluded that by more clearly defining the important biological and psychological factors and understanding the pathophysiological mechanisms, we can generate new insights into prevention, care redesign, management plans, and personalized migraine treatment strategies.

Keywords: comorbidities, epidemiology, migraine, risk factors.

LITERATURA / LITERATURE

1. Safiri S, Pourfathi H, Eagan A, et al. Global, regional, and national burden of migraine in 204 countries and territories, 1990 to 2019. *Pain*. 2022; 163: 293–309.
2. Buse DC, Reed ML, Fanning KM, et al. Comorbid and co-occurring conditions in migraine and associated risk of increasing headache pain intensity and headache frequency: results of the migraine in America symptoms and treatment (MAST) study. *J Headache Pain*. 2020; 21: 23.
3. May A, Schulte LH. Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. *Nat Rev Neurol*. 2016; 12: 455–64.



KAJ LAHKO ZDRAVNIK DRUŽINSKE MEDICINE STORI ZA BOLNIKE Z MIGRENO?

WHAT CAN A FAMILY DOCTOR DO FOR MIGRAINE PATIENTS?

Aleksander Stepanović

POVZETEK

Zdravnik družinske medicine prepozna bolnika z migreno in uvede zdravljenje. Če je potrebno, bolnika napoti na dodatne preiskave ali pregled k nevrologu. Bolnika po uvedbi zdravljenja spremlja in ukrepa ob poslabšanjih ter ob ustrezni indikaciji predpiše preventivna zdravila.

Diagnozo postavimo na osnovi težav, ki jih bolnik navaja. Migrena je običajno huda, kljuvajoča bolečina, ki se največkrat začne na eni strani glave in se kasneje lahko tudi razširi. Lahko jo spremlja občutek slabosti v želodcu, bruhanje ter preobčutljivost na svetlobo in hrup ter bolnika onemogoči za opravljanje vsakdanjih opravil. Telesna aktivnost pogosto simptome še poslabša. Traja lahko od nekaj ur do nekaj dni. Včasih se opisanim simptomom pridruži avra, ki traja od nekaj minut do ene ure in se kaže z različnimi vidnimi, senzoričnimi in motoričnimi simptomi in znaki. Navadno se pojavi največ eno uro pred nastopom glavobola in običajno izzveni do začetka glavobola. S slikovnimi preiskavami ne moremo potrditi diagnoze migrene, kljub temu pa se zlasti v zadnjem času pogosteje uporabljajo, kar še posebej velja za magnetno resonančno slikanje glave. Razlogov za to je več: pomanjkanje časa za natančen pogovor in nevrološki pregled, preiskave so postale bolj dostopne in cenejše, bolniki pa vse pogosteje nezaupljivi in jih normalen izvid, ki je pri migreni pričakovan, vsaj nekoliko pomiri. Medicinsko indikacijo za slikovne preiskave predstavljajo: prvi izjemno hud glavobol ali najhujši glavobol v življenju, spremenjen vzorec predhodnih migren, nevrološki izpadi, pričetek migrene po 50 letu starosti, nastanek glavobola pri imunokompromitiranem bolniku (npr. okužba s HIV, rak), pridružena povišana telesna temperatura, epilepsija, novo nastal vsakodneven hud glavobol, stopnjevanje frekvence ali intenzitete glavobola in posteriorni glavobol (1). V primeru atipičnih glavobolov, ko nismo prepričani, če gre res za migreno ali v primeru neuspešnega zdravljenja, je smiselna obravnava pri nevrologu.

Čeprav pri večini bolnikov ne najdemo sprožilnega dejavnika za nastanek migrene, je potrebno bolnika povprašati o najpogostejših sprožilcih, kot so hormonske spremembe (npr. menstruacija, kontracepcija), prehrana (npr. kava, alkohol, sir, mesni izdelki z nitriti), pomanjkanje spanca, močna svetloba in hrup. Bolnik naj bo na potencialne sprožilce pozoren in se jih, če je le možno, izogiba. Poleg naštetih v literaturi vse pogosteje kot sprožilna dejavnika omenjajo stres in spremembe vremena, kjer pa smo večinoma nemočni (2). Priporočljivo je, da bolniki vodijo dnevnik glavobolov, ki jim pomaga prepoznati

sprožilne dejavnike in spremljati celoten vpliv migrene na njihovo vsakdanje življenje.

Enostavni analgetiki sami ali v kombinaciji olajšajo blage do zmerno hude glavobole. Akutno zdravljenje je najbolj učinkovito, če ga damo v 15 minutah po pojavu bolečine in ko je bolečina blaga. Poleg analgetikov lahko v primeru slabosti in bruhanja predpišemo antiemetike, npr. metoklopramid. Od analgetikov pri blažjih težavah predpišemo paracetamol in nesteroidna protivnetna zdravila. Pri močnejših bolečinah se uporabljajo agonisti 5-hidroksitriptamina-1 (triptani), v zadnjih letih pa še selektivni agonisti 5-hidroksitriptamina-1F (ditani) in antagonisti CGRP (Calcitonin Gene Related Peptide) oziroma »gepanti«. Čeprav imajo triptani skupen mehanizem delovanja, se razlikujejo po možnih poteh dajanja, začetku delovanja in trajanju delovanja. Možna je peroralna, intranazalna, subkutana, intramuskularna in transdermalna pot. Vsi triptani so najučinkovitejši, če jih vzamemo zgodaj med migreno in jih je mogoče po potrebi ponoviti čez 2 uri, največ 2 odmerka na dan. Medtem ko se lahko v istem 24-urnem obdobju uporabijo različne formulacije določenega triptana, se lahko v tem časovnem obdobju uporabi samo 1 triptan. Učinkovitost in prenašanje triptanov se med bolniki razlikujeta. Pomanjkanje odziva ali neželeni učinki pri enem triptanu ne napovedujejo odziva na drugega. Čeprav so triptani relativno varna zdravila, obstaja možnost nastanka koronarnega vazospazma zaradi uporabe triptana, zato triptanov ne smejo jemati bolniki z boleznijo koronarnih arterij, saj lahko povečajo tveganje za miokardno ishemijo, infarkt ali druge srčno žilne dogodke. Leta 2019 je Ameriška agencija za zdravila (FDA) odobrila lasmiditan, prvi selektivni serotonin 5-HT_{1F} receptor agonist, ki nima vazokonstriktivega učinka. Med gepanti imajo indikacijo za akutno zdravljenje zavegepant, ubrogepant in rimegepant, na voljo pa so ta tako v intranazalni kot peroralni obliki. Gepanti delujejo tako, da blokirajo delovanje peptida, povezanega z genom kalcitonina (CGRP), za katerega je znano, da je povezan z migrenskimi napadi. V praksi so se gepanti izkazali kot zelo učinkoviti in jih lahko v primeru neučinkovitosti ali neprenašanja enostavnih analgetikov in triptanov predpiše tudi zdravnik družinske medicine. Najpogostejši do sedaj znani neželeni učinki gepantov so utrujenost, slabost, zaprtje in alergijske reakcije (izpuščaj in dispneja). Uporaba zdravil za akutno zdravljenje mora biti omejena na največ 2-3 dni na teden, da se prepreči razvoj pojava glavobola zaradi čezmerne uporabe zdravil; to pomeni, da akutna zdravila za migreno postanejo dejanski vzrok za nadaljnje glavobole. Zdi se, da slednje ne velja za gepante. Na voljo so tudi nefarmakološki pristopi k preprečevanju migrene, ki se lahko uporabljajo kot dopolnilo k zdravljenju z zdravili. Ti načini zdravljenja vključujejo akupunkturo, vitamine in minerale ter pripomočke za nevrostimulacijo.

Preventivna zdravila se uporabljajo za preprečevanje napadov migrene. Ta zdravila se morajo jemati redno vsak dan, tudi v odsotnosti migrenskih napadov. O njih velja razmisliti, če ima bolnik štiri ali več migrenske dni mesečno, če ga migrena močno omejuje pri vsakdanjih aktivnostih oz. mu močno zmanjšuje kakovost življenja in če je zdravljenje akutnih glavobolov neuspešno ali bolnik

za to uporablja preveč zdravil. Standardna zdravila za preprečevanje migrene, so bila razvita za zdravljenje drugih zdravstvenih težav, ki niso povezane z migreno. To so zdravila za znižanje krvnega tlaka (npr. blokatorji beta), zdravila za zdravljenje depresije (npr. triciklični antidepresivi), antiepileptična zdravila (npr. topiramet) in nevrotoksini za injiciranje (botulinum toksin). Ta zdravila se praviloma niso izkazala kot zelo učinkovita, imajo zahtevno titracijo ali pa jih bolniki slabo prenašajo, zato se zdravniki družinske medicine nismo pogosto odločali za njihovo samostojno predpisovanje. Zaviranje CGRP je nova metoda za preprečevanje migren. CGRP je močan vazodilatator in je ključni neuropeptid, ki je osrednjega pomena za patofiziologijo migrene. Trenutno je v Sloveniji že registriranih več monoklonskih protiteles (mPt), ki se vežejo na receptor CGRP (erenumab, fremanezumab, galcanezumab, eptinezumab). Zdravila se enostavno odmerjajo in sicer v mesečnih ali četrtnetnih podkožnih (subkutanih) injekcijah. Zanje je značilen hiter začetek delovanja, dobra odzivnost pri večini bolnikov in dober varnostni profil. Proti CGRP usmerjena mPt začnemo uvajati pri pogosti epizodni (≥ 4 migrenskih dni/mesec) in kronični migreni po poskusu zdravljenja z vsaj dvema preventivnima zdraviloma, ki sta bila neuspešna. Bolnikom z epizodno in kronično migreno, ki ne morejo uporabljati drugih preventivnih zdravil zaradi sočasnih bolezni, neželenih učinkov ali slabega sodelovanja, ter bolnikom s kronično migreno zaradi čezmerne uporabe akutnih zdravil prav tako priporočamo preventivno zdravljenje z mPt. Zdravljenja z mPt ne priporočamo nosečnicam ali doječim ženskam z migreno, osebam, ki uživajo alkohol ali droge, osebam s srčno žilnimi boleznimi ter osebam s hudimi duševnimi motnjami. Poleg mPt učinek CGRP na nekoliko drugačen način blokirajo tudi gepanti, ki se jih jemlje v obliki tablet. V Sloveniji sta trenutno kot preventivni zdravili registrirana rimegepant in atogepant, ki ju v primeru, da ima bolnik najmanj 4 migrenske dni na mesec in v primeru neučinkovitosti ali neprenašanja vsaj dveh profilaktičnih zdravil (oz. v primeru kontraindikacije zanje) v breme ZZZS lahko predpiše tudi zdravnik družinske medicine.

Ključne besede: družinska medicina, migrena, preprečevanje, zdravljenje.

SUMMARY

The family medicine specialist identifies a patient with a migraine and initiates treatment. If necessary, the doctor refers the patient for additional tests or a neurological consultation. Once treatment has started, the doctor monitors the patient and takes action if symptoms worsen and prescribes preventative medication if indicated.

The diagnosis is based on the symptoms described by the patient. Migraine is typically a severe, throbbing headache that often starts on one side of the head and may later spread. It may be accompanied by nausea, vomiting and increased sensitivity to light and sound, which can prevent the patient from carrying out everyday activities. Physical activity often exacerbates the

symptoms. They can last from several hours to several days. Sometimes the symptoms described are accompanied by an aura that lasts from a few minutes to an hour and has various visual, sensory and motor symptoms and signs. It usually occurs no more than an hour before the onset of the headache and usually disappears when the headache begins. Imaging tests cannot confirm the diagnosis of migraine, although they are increasingly being used, particularly magnetic resonance imaging (MRI) of the head. The reasons for this include lack of time for a detailed interview and neurological examination, more accessible and cheaper tests, and the increasing scepticism of patients who are somewhat reassured by a normal result, which is typically expected in migraine. Medical indications for imaging tests include: the first extremely severe headache or the worst headache of a lifetime, changes in the pattern of previous migraine attacks, neurological deficits, the onset of migraine after the age of 50, headaches in immunocompromised patients (e.g. HIV, cancer), concomitant fever, epilepsy, new daily severe headaches, worsening frequency or intensity of headaches and posterior headaches. In the case of atypical headaches, if it is unclear whether it is really a migraine or if treatment has been unsuccessful, a referral to a neurologist is recommended.

Although in most patients no triggering factor is found, the doctor should enquire about common triggers, such as hormonal changes (e.g. menstruation, contraception), diet (e.g. coffee, alcohol, cheese, processed meat with nitrates), lack of sleep, strong light and noise. The patient should be aware of the potential triggers and avoid them if possible. In addition, stress and weather changes are increasingly cited in the literature as triggers, although we are generally powerless in these cases. It is recommended that patients keep a headache diary to recognise triggers and monitor the impact of migraines on their daily lives.

Simple analgesics, alone or in combination, relieve mild to moderate headaches. Acute treatment is most effective when given within 15 minutes of the onset of pain and for mild pain. In addition to analgesics, antiemetics such as metoclopramide can be prescribed for nausea and vomiting. Paracetamol and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are prescribed for milder symptoms. Agonists of 5-hydroxytryptamine-1 (triptans) are used for more severe pain. In recent years, selective agonists of 5-hydroxytryptamine-1F (ditanes) and CGRP antagonists (Calcitonin Gene-Related Peptide) antagonists, also known as "gepants," have been introduced. Although the triptans have a common mechanism of action, they differ in terms of route of administration, onset of action and duration of effect. They can be administered orally, intranasally, subcutaneously, intramuscularly or transdermally. Triptans are most effective when taken at the onset of a migraine and can be repeated after 2 hours, with a maximum of two doses per day. Different formulations of the same triptan can be taken within the same 24-hour period, but only one triptan can be taken within this period. The efficacy and tolerability of triptans varies from patient to patient. The absence of a response or side effects to one triptan does not indicate a response to another triptan. Although triptans

are relatively safe medications, there is a risk of coronary vasospasm when taking them. Patients with coronary artery disease should therefore not take triptans as they may increase the risk of myocardial ischaemia, myocardial infarction or other cardiovascular events. In 2019, the US Food and Drug Administration (FDA) approved lasmiditan, the first selective serotonin 5-HT_{1F} receptor agonist that does not cause vasoconstriction. Of the gepants, zavegepant, ubrogepant, and rimegepant are indicated for acute treatment and are available in both intranasal and oral forms. Gepants work by blocking the action of CGRP, a peptide associated with migraine attacks. In practise, gepants have been shown to be highly effective and can be prescribed by a GP when simple analgesics and triptans are ineffective or poorly tolerated. The most common side effects of gepants include fatigue, nausea, constipation and allergic reactions (skin rash and shortness of breath). The use of acute medication should be limited to a maximum of 2-3 days per week in order to prevent the development of headaches from medication overuse, meaning that acute drugs themselves can become a cause of further headaches. This does not seem to apply to gepants. There are also non-pharmacological approaches to migraine prevention that can be used in conjunction with drug treatment. These approaches include acupuncture, vitamins and minerals, and neurostimulation devices.

Preventive medications are used to prevent migraine attacks. These medications must be taken regularly every day, even when migraine attacks are not occurring. They should be considered if the patient experiences four or more migraine days per month, if the migraine significantly interferes with daily activities or quality of life, or if acute treatment fails or the patient overuses the medication. The standard medications for migraine prevention were developed for other health conditions not related to migraine. These include antihypertensive medications (e.g. beta blockers), antidepressants (e.g. tricyclic antidepressants), antiepileptic drugs (e.g. topiramate) and neurotoxins for injections (botulinum toxin). These medications are generally not highly effective, require difficult titration or are poorly tolerated by patients, so GPs do not usually prescribe them themselves. CGRP inhibition is a new method for the prevention of migraine. CGRP is a potent vasodilator and an important neuropeptide involved in the pathophysiology of migraine. Several monoclonal antibodies (mAbs) targeting the CGRP receptor (erenumab, fremanezumab, galcanezumab, eptinezumab) are already registered in Slovenia. These medications are easy to administer, usually by monthly or quarterly subcutaneous injections. They are characterised by a rapid onset of action, a good response in most patients and a good safety profile. CGRP-targeted mAbs are introduced for frequent episodic (≥ 4 migraine days/month) and chronic migraine after at least two unsuccessful preventive treatments. They are also recommended for patients who cannot take other preventive medications due to comorbidities, side effects or lack of adherence, as well as for patients with chronic migraine due to overuse of acute medications. However, mAbs are not recommended for pregnant or breastfeeding women, people who consume alcohol or drugs, people with cardiovascular disease or

people with severe psychiatric disorders. In addition to mAbs, gepants also block CGRP in a slightly different way and are taken in tablet form. In Slovenia, rimegepant and atogepant are currently registered as preventive medication. They can be prescribed by a GP for patients with at least four migraine days per month and if at least two prophylactic medications are ineffective or intolerable (or if there are contraindications to these), and are covered by health insurance.

Keywords: family medicine, migraine, prevention, treatment.

LITERATURA / LITERATURE

1. Detsky ME, McDonald DR, Baerlocher MO, et al. Does this patient with headache have a migraine or need neuroimaging? *JAMA*. 2006 Sep 13; 296(10): 1274-83.
2. Kesserwani H. Migraine Triggers: An Overview of the Pharmacology, Biochemistry, Atmospheric, and Their Effects on Neural Networks. *Cureus*. 2021 Apr 1; 13(4): e14243.
3. Chawla J. Migraine Headache Treatment & Management. [internet]. 2024 [citirano 2025 Mar 1]; Dosegljivo na: https://emedicine.medscape.com/article/1142556-treatment?_gl=1*s0lisw*_gc_au*MTk0ODcyNTkzOS4xNzM1NDY3MDU0#showall

MIGRENA PRI ŽENSKAH – POGLED NEVROLOGA

MIGRAINE IN WOMEN – A NEUROLOGIST PERSPECTIVE

Marjan Zaletel

POVZETEK

Epidemiološke študije razkrivajo, da je aktivnost migrene v določenih življenjskih obdobjih povezana s spolom. Prevalenca migrene je med dekleti in fanti v prepubertetnem obdobju primerljiva, med puberteto pa mlade ženske trpijo za migreno približno dvakrat pogosteje kot mladi moški, pri čemer se najvišja stopnja pojavnosti beleži med 30. in 40. letom starosti. Po tem obdobju prevalenca za oba spola upada in se izenačuje. Razlike v prevalenci se pripisujejo spolnim hormonom, zlasti estrogenu, v reproduktivnem obdobju žensk. Vendar pa to ne more biti edini dejavnik, saj ne pojasnjuje povečanja prevalenčne stopnje migrene pri moških v primerljivem obdobju, čeprav ne v enaki meri. To nakazuje na kompleksno interakcijo več dejavnikov, ne le spolnih hormonov. Z biopsihosocialnega vidika je obdobje povečane prevalence povezano s socialnimi dejavniki, kot so sprejemanje družbene vloge, socialna pričakovanja in prepričanja, ter obremenitve na delovnem mestu in doma. Različna socialna pričakovanja za ženski in moški spol lahko povzročijo razlike v odzivanju spolov ter povečanje migrene pri obeh. V sodobnem svetu ločimo biološki in psihosocialni spol, kar v angleškem jeziku označujemo z izrazoma »sex« in »gender«. To dokazuje, da nekatere kulture zahodne civilizacije povezujejo psihosocialne dejavnike s spolom. Ameriško združenje psihologov (APA) opredeljuje psihosocialni spol kot odnose, občutke in vedenje, ki jih določena kultura povezuje z biološkim spolom osebe. Pojavlja se vprašanje, kako lahko psihosocialni spol vpliva na prevalenco migrene. S fenomenološkega stališča migreno opredeljujemo kot klinični sindrom, pri katerem je glavobol najpomembnejši simptom, ki ga spremljajo slabost, fotofobija, sonofobija, avra ter prodromalni in postdromalni simptomi. Zaradi tega migreno uvrščamo med primarna bolečinska stanja. Pomembno je dejstvo, da je migrena povezana z oviranostjo, znano kot migrenska oviranost, ki pri ženskah povzroča pomembno obremenjenost. Ženske trpijo zaradi večjega števila migrenskih epizod kot moški primerljive starosti, pri čemer so glavoboli pogosto bolj intenzivni in spremljani z večjo stopnjo preobčutljivosti, kot je obrazna alodinija. Vpliv spolnih hormonov na migreno je izrazit, kar potrjuje, da je menstrualna migrena v mednarodni klasifikaciji glavobolov prepoznana kot samostojna entiteta. Sodobna razumevanja migrene vključujejo trigeminovaskularni sistem, ki se aktivira ob migrenski epizodi s sproščanjem peptidov, povezanih z genom za kalcitonin (CGRP) in nastankom nevrogenega vnetja. Ugotovitve, da so estrogenski receptorji prisotni v trigeminusnem gangliju in krvnih žilah, kažejo na pomemben vpliv spolnih hormonov na migreno. Zdravljenje migrene običajno vključuje čimprejšnjo prekinitev migrenske epizode in preventivno zdravljenje. Kljub omejenim podatkom o zdravljenju migrene pri ženskah ni jasnega pristopa. Klinične študije kažejo, da so triptani učinkoviti za akutno

zdravljenje menstrualne migrene, pri čemer izstopa frovatriptan zaradi manjše ponovitve migrenske epizode. Med menstrualnim obdobjem se sproščajo prostaglandini, kar povečuje dovzetnost za migreno. Zato je pri menstrualni migreni priporočena kombinacija sumatriptana in naproksena ter kratkotrajna preventiva s triptanom ali nesteroidnim analgetikom za bolnice s predvidljivimi menstrualnimi cikli. Preventivno zdravljenje je učinkovito za menstrualno migreno, kar potrjujejo študije s topiramatom in erenumabom, medtem ko za uporabo gepantov pri menstrualni migreni trenutno nimamo dovolj podatkov. Nihanje estrogena se smatra za pomemben sprožilec migrenske epizode, zato so strategije z uporabo spolnih hormonov alternativna izbira za zdravljenje menstrualne migrene, vključno s kratkoročnim nadomeščanjem hormonov v obliki obližev ali gela. Pri bolnicah s perimenopavzalno migreno se priporoča hormonsko nadomestno zdravljenje, vendar je treba upoštevati tudi potencialne neželene učinke, kot sta pojav trombembolizma in povečano tveganje za raka dojke.

Zaključujemo, da je migrena pri ženskah povezana s psihosocialnimi dejavniki in spolnimi hormoni, pri čemer obstaja interakcija med njima. Učinek psihološkega stresa na hipotalamo-hipofizno-gonadno os in sproščanje spolnih hormonov je znan, kar omogoča razumevanje psiho-gonadnega delovanja kot samostojne celote. Kognicija in z njo povezane dejavnosti igrajo pomembno vlogo pri uravnavanju spolnih hormonov ter prilagajanju na socialne in materialne razmere v okolju. Z vidika biopsihosocialnega modela lahko migreno pri ženskah interpretiramo kot prilagoditveni odziv na zahteve in potrebe njihovega okolja, kar je ključno za učinkovito obvladovanje migrene.

Ključne besede: kognicija, menstrualna migrena, spolni hormoni, ženski spol.

SUMMARY

Epidemiological studies reveal that the incidence of migraines across various life stages is significantly influenced by gender. During the prepubertal phase, the prevalence of migraines is similar between girls and boys; however, this changes during puberty, when young women experience approximately twice the number of migraines compared to young men, with a peak occurrence between the ages of 30 and 40. Following this peak, the prevalence of migraines declines for both sexes and eventually reaches an equilibrium. This gender disparity is primarily attributed to sex hormones, particularly estrogen, during women's reproductive years. However, this explanation is incomplete, as it does not fully account for the increase in migraines observed among men during a similar period, albeit to a lesser extent. This observation indicates the potential involvement of multiple factors beyond sex hormones. From a biopsychosocial perspective, the increased prevalence of migraines is associated with social factors, including the acceptance of social roles, societal expectations, beliefs, and pressures experienced at work and home. Given that social expectations differ for women and men, these variations

can lead to differing responses between the sexes and an increase in migraines for both genders. In contemporary discourse, a distinction is made between biological and psychosocial sex, referred to as “sex” and “gender” in English. This differentiation underscores that certain cultures within Western civilization link psychosocial factors to biological sex. The American Psychological Association (APA) defines psychosocial sex as the relationships, feelings, and behaviors that a specific culture associates with an individual’s biological sex, raising questions about how psychosocial sex may influence migraine prevalence. From a phenomenological standpoint, migraines are characterized as a clinical syndrome with headache as the primary symptom, often accompanied by nausea (with or without vomiting), photophobia, phonophobia, aura, and prodromal and postdromal symptoms. Consequently, migraines are classified as primary pain conditions. It is essential to recognize that migraines are associated with a disability known as migraine-related disability, which imposes a significant burden on women. Research indicates that women experience a higher frequency of migraine episodes than men of similar age, with headaches often being more intense and accompanied by a greater degree of hypersensitivity, such as facial allodynia. The influence of sex hormones on migraines is substantial, as evidenced by the classification of menstrual migraines as a distinct entity in the International Classification of Headache Disorders. Current understanding of migraines encompasses the trigeminovascular system, activated during a migraine episode through the release of peptides associated with calcitonin gene-related peptide (CGRP) and the onset of neurogenic inflammation. The presence of estrogen receptors in the trigeminal ganglion and blood vessels further emphasizes the significant role of sex hormones in migraine pathophysiology. Migraine treatment typically involves the prompt interruption of an episode and preventive measures. However, data on migraine treatment remains limited, resulting in a lack of a clear approach for treating migraines in women. Clinical studies suggest that triptans are effective for the acute treatment of menstrual migraines, with frovatriptan noted for its lower recurrence rate of migraine episodes. During menstruation, elevated levels of prostaglandins increase susceptibility to migraines, leading to the recommendation of a combination of sumatriptan and naproxen for menstrual migraines. Short-term preventive treatment with a triptan or non-steroidal analgesic is advised for those with predictable menstrual cycles, while preventive treatment with topiramate and erenumab has demonstrated effectiveness for menstrual migraines. Currently, there is insufficient data regarding the use of gepants for menstrual migraines. Fluctuations in estrogen are believed to play a significant role in triggering migraine episodes, making strategies involving sex hormones a viable alternative for treating menstrual migraines. Among these strategies, short-term hormone replacement therapy in the form of patches or gels has gained acceptance. For patients experiencing perimenopausal migraines, hormonal replacement therapy is recommended in select cases. It is crucial to acknowledge that hormonal treatments may have side effects, including the risk of thromboembolism and an increased likelihood of breast cancer.

In conclusion, migraines in women are influenced by psychosocial factors and sex hormones, with an evident interaction between these elements. The impact of psychological stress on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and the subsequent release of sex hormones is well-documented. Thus, psychogonadal functioning can be viewed as a distinct entity, where cognition and related activities significantly influence the regulation of sex hormones and adaptation to social and material conditions in the environment. From this perspective, migraines in women can be interpreted as an adaptive response to the demands and needs of their surroundings. Consequently, employing a biopsychosocial model is essential for effective migraine management in women.

Keywords: cognition, hormonal therapy, menstrual migraine, women.

LITERATURA / LITERATURE

1. American Psychological Association. *Guidelines for psychological practice with lesbian, gay, and bisexual clients*. *Am Psychol*. 2012; 67(1): 10-42.
2. Buse DC, Loder EW, Gorman JA, et al. *Sex differences in the prevalence, symptoms, and associated features of migraine, probable migraine and other severe headache: results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study*. *Headache*. 2013; 53(8): 1278-99.
3. Allais G, Sanchez del Rio M, Diener HC, et al. *Perimenstrual migraines and their response to preventive therapy with topiramate*. *Cephalalgia*. 2011; 31(2): 152-60.
4. Pavlovic JM, Paemeleire K, Göbel H, et al. *Efficacy and safety of erenumab in women with a history of menstrual migraine*. *J Headache Pain*. 2020; 21(1): 95.

MIGRAINE - UNUSUAL CLINICAL PRESENTATIONS

MIGRENA – NENAVADNE KLINIČNE SLIKE

Vlasta Vuković Cvetković

SUMMARY

Headache is a subjective disorder, and many patients fail to fit in the existing rather rigid diagnostic classification of the ICHD 3 criteria. Therefore, any variations in presentation may be easily missed or confusing. Atypical migraine episodes may not include all the pain phases and may present with different symptoms. The 3rd edition of the International Classification of Headache Disorders (ICHD-3) has classified migraine under Group 1 with sub classification for each migraine subtypes.

Typical migraine episodes occur in the following order: prodrome, aura, pain, postdrome. The typical migraine headache is throbbing or pulsatile, unilateral, lasts from 4–72 hours and is accompanied by photophobia and/or phonophobia, nausea/vomiting, and worsens with physical activity. However, more than 50% of patients report dull non-throbbing pain, the pain may be bilateral, and not necessarily accompanied by nausea. Although the pain is localized in many patients in the frontotemporal and ocular area, it can be present anywhere in the head or neck, even shoulders. Some patients can have pain only on the lower part of the face (so called “lower face migraine”). The pain in migraine typically builds up over 1–2 hours and can change localization (become bilateral).

In approximately ¼ of patients migraine may present with **autonomic symptoms** and thus sometimes may be confused with cluster headache (the main difference is that migraine patients need to lay down in a dark isolated room, and cluster patients are restless and walk around).

Probable migraine can be misdiagnosed with episodic tension type headaches because not all typical migraine symptoms are present. Migraine-like attacks missing one of the features required to fulfil all criteria for a type or sub-type of migraine coded in ICHD 3 criteria, and not fulfilling criteria for another headache disorder are classified as “probable migraine”.

The **migraine aura** consists of a group of transient focal neurological symptoms that develop over 5–20 minutes and lasts up to 60 minutes usually followed by a latent period before the onset of headache. The prevalence of migraine aura is around 33%. The aura can present with visual, sensory, motor or aphasic symptoms.

Visual symptoms may be negative or positive and may present in form of homonymous hemianopsy, scintillating scotomas or various field defects, tunnel vision, photopsias (uniform flashes of light), rarely complete blindness.



Other neurologic symptoms include hemiparesis (defines hemiplegic migraine), paresthesias or numbness, aphasia, confusion, vertigo.

Visual aura is in some cases followed by *sensory aura*. Paresthesia, occurring in 40% of cases, in typical migraine should present as “march” with numbness starting in the hand, migrating to the arm, and then jumping to involve the face, lips, and tongue. As with visual auras, positive symptoms typically are followed by negative symptoms; paresthesia may be followed by numbness.

It is important to differentiate between sensory aura, transient ischemic attack (TIA) or a sensory seizure by asking the patient about the duration and mode the symptoms happened: visual aura and paresthesia usually spread over 10-20, which is slower than the spread of sensory symptoms of TIA which mostly come abruptly.

Motor symptoms may occur in 18% and are often described as a sense of heaviness of the limbs precipitating the headache but no true weakness. *Speech and language disturbances* occur in up to 20% of patients.

Rarely the **aura is not followed by a headache** (called “typical” or “atypical aura without headache” when aura occurs in isolation) and is reported most commonly in patients older than 45 years who have a history of migraines. In the absence of a prior history of recurrent headache and first occurrence after age 45 years, TIA should be considered and investigated fully.

The symptoms of **migraine with brainstem aura** include: bilateral paresthesia, visual aura, slurred speech, tinnitus, ataxia, double vision, vertigo, deafness, confusion.

Hemiplegic migraine can be inherited or sporadic and symptoms include reversible hemiparesis in addition to other aura symptoms such as visual, sensory, or speech.

Retinal migraine is characterized by attacks of fully reversible monocular visual loss associated with migraine headache, can be confused with amaurosis fugax.

Episodic syndromes that may be associated with migraine such as recurrent gastrointestinal disturbance, cyclical vomiting syndrome, abdominal migraine mostly affect children and reside in teenage years. Some patients however can proceed to have abdominal pain (alone or combined with migraine attacks).

Vestibular migraine (in the Appendix, still under field-testing) presents with episodes of spontaneous or positional vertigo accompanied by migraine and/or other migraine symptoms. Epidemiologic data suggest that VM may affect 1 to 3% of the general population and vertigo is present in approx. ¼ of patients with migraine. VM is a clinical diagnosis and requires a history of migraine,

temporal association of vestibular symptoms to a migraine attack lasting 5 minutes to 3 days and exclusion of other causes (i.e. absence of objectively demonstrated interictal vestibulopathy). Spontaneous vertigo can be described from mild to extreme sensitivity of a false sensation of self-motion; spinning/flowing of the visual surrounding, as positional vertigo, or triggered by a moving visual stimulus. The duration of episodes is highly variable: in 30% of patients symptoms last minutes, in 30% hours, in 30% several days and in 10% for seconds.

Complications of migraine include migraine aura status which can in some cases predispose to migrainous infarct. Furthermore, migrainous infarction is a migraine attack in a patient with aura, where the aura symptoms last for more than an hour and the infarction is visible on MRI.

Persistent aura without infarction: refers to the duration of the aura for more than a week after the migraine headache has stopped and there is no evidence of infarction on MRI.

Migraine aura-triggered seizure: a seizure may occur as a complication of migraine with aura and may begin during or within 1 hour after an attack.

Visual snow (usually permanent visual disturbance characterized by thousands of tiny white-black spots) and can be present as self-standing diagnosis or in combination with migraine attacks.

Diagnosing atypical migraine might be challenging in a busy clinical practice and may be often missed due to unusual clinical presentation. To avoid misdiagnosing atypical migraine, it is very important to take a thorough history: the longitudinal headache history (how and when did the headache start; some patients had headache in childhood followed by a longer pause and then again experience headaches), positive family history, menstrual relationship, other signs and symptoms, response to medications, previous head trauma. In some (very atypical) cases, diagnostic work-up is needed.

Keywords: migraine, migraine aura, probable migraine, unusual clinical presentation, vestibular migraine

POVZETEK

Glavobol je subjektivna motnja in mnogi bolniki se ne ujemajo z obstoječo precej togo diagnostično klasifikacijo kriterijev ICHD 3. Zato lahko morebitne razlike v predstavitvi zlahka spregledamo ali povzročimo zmedo. Atipične epizode migrene morda ne vključujejo vseh faz bolečine in se lahko kažejo z različnimi simptomi. V tretji izdaji Mednarodne klasifikacije glavobolnih motenj (ICHD-3) je migrena razvrščena v skupino 1 s podrazvrstitvijo za vsak podtip migrene.

Tipične migrenske epizode se pojavljajo v naslednjem vrstnem redu: prodrom, avra, bolečina, postdrom. Tipičen migrenski glavobol je utripajoč ali pulsatilen, enostranski, traja od 4 do 72 ur in ga spremljajo fotofobija in/ali fonofobija, slabost/bruhanje in se poslabša s telesno aktivnostjo. Vendar več kot 50 % bolnikov poroča o topi neutripajoči bolečini, bolečina je lahko obojestranska in ni nujno, da jo spremlja slabost. Čeprav je bolečina pri mnogih bolnikih lokalizirana v frontalno-temporalnem in očesnem predelu, je lahko prisotna kjerkoli v glavi ali vratu, celo v ramenih. Nekatere bolnike lahko boli le spodnji del obraza (tako imenovana »migrena spodnjega dela obraza«). Bolečina pri migreni se običajno poslabša v 1-2 urah in lahko spremeni lokalizacijo (postane dvostranska).

Pri približno ¼ bolnikov se migrena lahko pojavi z **avtonomnimi simptomi** in jo je zato včasih mogoče zamenjati z glavobolom v skupkih (glavna razlika je v tem, da morajo bolniki z migreno ležati v temni izolirani sobi, bolniki z glavobolom v skupkih pa so nemirni in hodijo naokoli).

Verjetno migreno lahko napačno diagnosticiramo z epizodnimi tenzijskimi glavoboli, ker niso prisotni vsi značilni simptomi migrene. Migreni podobni napadi, ki nimajo ene od značilnosti za izpolnjevanje vseh kriterijev za tip ali podtip migrene, kodirane v kriterijih ICHD 3, in ne izpolnjujejo kriterijev za drugo motnjo glavobola, so razvrščeni kot »verjetna migrena«.

Migrensko avro sestavlja skupina prehodnih žariščnih nevroloških simptomov, ki se razvijejo v 5–20 minutah in trajajo do 60 minut, čemur običajno sledi latentno obdobje pred pojavom glavobola. Prevalenca migrenske avre je okoli 33 %. Avra se lahko kaže z vizualnimi, senzoričnimi, motoričnimi ali afazičnimi simptomi.

Vizualni simptomi so lahko negativni ali pozitivni in se lahko kažejo v obliki homonimne hemianopsije, scinitlacijskih skotomov ali različnih okvar vidnega polja, tunelskega vida, fotopsij (enotnih bliskov svetlobe), redko popolne slepote.

Drugi nevrološki simptomi vključujejo hemiparezo (opredeljuje hemiplegično migreno), parestezije ali otrplost, afazijo, zmedenost, vrtoglavico.

Vizualni avri v nekaterih primerih sledi senzorična avra. Parestezije, ki se pojavijo v 40 % primerov, se morajo pri tipični migreni pokazati kot »pohod« z otrplostjo, ki se začne v roki, se seli po roki navzgor in nato preskoči ter zajame obraz, ustnice in jezik. Tako kot pri vizualnih avrah pozitivnim simptomom običajno sledijo negativni simptomi, ko parestezijam sledi otrplost.

Pomembno je razlikovati med senzorično avro, tranzitorno ishemično atako (TIA) ali senzoričnim napadom tako, da bolnika povprašamo o trajanju in načinu pojava simptomov: vidna avra in parestezije se običajno razširijo v

10-20 minutah, kar je počasneje od širjenja senzoričnih simptomov TIA, ki se večinoma pojavijo nenadoma.

Motorični simptomi se lahko pojavijo pri 18 % bolnikov in so pogosto opisani kot občutek težkih udov, vendar brez jasne šibkosti. Motnje govora se pojavijo pri 20 % bolnikov.

Redko **avri ne sledi glavobol**. To obliko imenujemo »tipična« ali »atipična avra brez glavobola«, ko se avra pojavi izolirano. O njej najpogosteje poročajo pri bolnikih, starejših od 45 let, ki so imeli v anamnezi migrene. V odsotnosti predhodne anamneze ponavljajočega se glavobola in prvega pojava po 45. letu starosti je treba razmisliti o TIA in izvesti celotno diagnostiko.

Simptomi **migrene z avro možganskega debla** vključujejo: dvostranske parestezije, vidno avro, nejasen govor, tinitus, ataksijo, dvojni vid, vrtoglavico, gluhost in zmedenost.

Hemiplegična migrena je lahko podedovana ali občasna, simptomi pa vključujejo reverzibilno hemiparezo poleg drugih simptomov avre, kot so vidni, senzorični ali govorni.

Za **retinalno migreno** so značilni napadi popolnoma reverzibilne monokularne izgube vida, povezane z migrenskim glavobolom, ki jo je mogoče zamenjati z amaurosis fugax.

Epizodični sindromi, ki so lahko povezani z migreno, kot so ponavljajoče se gastrointestinalne motnje, sindrom cikličnega bruhanja, abdominalna migrena, večinoma prizadenejo otroke in se pojavljajo v najstniških letih. Pri nekaterih bolnikih pa se lahko bolečine v trebuhu nadaljujejo (same ali skupaj z migrenskimi napadi).

Vestibularna migrena (VM) kaže z epizodami spontane ali pozicijske vrtoglavice, ki jo spremljajo migrena in/ali drugi simptomi migrene. Epidemiološki podatki kažejo, da lahko VM prizadene 1 do 3 % splošne populacije, vrtoglavica pa je prisotna pri pribl. 1/4 bolnikov z migreno. VM je klinična diagnoza in zahteva anamnezo migrene, časovno povezavo vestibularnih simptomov z migrenskim napadom, ki traja od 5 minut do 3 dni, in izključitev drugih vzrokov, kot so odsotnost objektivno dokazane interiktalne vestibulopatije. Spontano vrtoglavico lahko opišemo od blage do skrajne občutljivosti lažnega občutka samogibanja; vrtenje/pretakanje vizualnega okolja, kot pozicijska vrtoglavica ali sprožena zaradi premikajočega se vizualnega dražljaja. Trajanje epizod je zelo različno: pri 30 % bolnikov simptomi trajajo minute, pri 30 % ure, pri 30 % več dni in pri 10 % sekunde.

Migrenski zapleti vključujejo status migrenske avre, ki lahko v nekaterih primerih povzroči nagnjenost k migrenskemu infarktu. Poleg tega je migrenski

infarkt migrenski napad pri bolniku z avro, kjer simptomi avre trajajo več kot eno uro in je infarkt viden na posnetku MR glave.

Vztrajna avra brez infarkta se nanaša na trajanje avre več kot en teden po prenehanju migrenskega glavobola in na MR ni znakov infarkta.

Napad, ki ga sproži migrenska avra se lahko pojavi kot zaplet migrene z avro in se lahko začne med napadom ali v 1 uri po njem.

Vidni sneg je običajno stalna motnja vida, za katero je značilno na tisoče drobnih belo-črnih lis in je lahko prisoten kot samostojna diagnoza ali v kombinaciji z migrenskimi napadi.

Diagnosticiranje atipične migrene je lahko v intenzivni klinični praksi izziv in se lahko zaradi nenavadne klinične slike pogosto spregleda. Da bi se izognili napačni diagnozi atipične migrene, je zelo pomembno, da vzamemo temeljito anamnezo: longitudinalno anamnezo glavobola (kako in kdaj se je glavobol začel; nekateri bolniki so imeli glavobol v otroštvu, ki mu je sledil daljši premor in nato spet glavoboli), pozitivno družinsko anamnezo, menstrualni odnos, druge znake in simptome, odziv na zdravila in prejšnje poškodbe glave. V nekaterih (zelo netipičnih) primerih je potrebna poglobljena diagnostična obravnava.

Ključne besede: migrena migrenska avra, nenavadna klinična slika, verjetna migrena, vestibularna migrena.

LITERATURE / LITERATURA

1. *Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018; 38: 1–211.*
2. *Straube A, Andreou A.J Headache Pain. 2019 Apr 8; 20(1): 35.*
3. *Kissoon NR, Cutrer FM.Headache. 2017 Jul; 57(7): 1179–19.*

MIGRENSKA AVRA IN INTERIKTIČNI SIMPTOMI

MIGRAINE AURA AND INTERICTAL SYMPTOMS

Matjaž Popit

POVZETEK

Migrena ni samo glavobol, temveč zapletena nevrološka motnja, ki vpliva na številne vidike človekovega življenja. Čeprav je glavobol najprepoznavnejši simptom migrene, ta bolezen vključuje številne druge simptome, ki lahko močno poslabšajo kakovost življenja. Med njimi so migrenska avra in interiktični simptomi, ki se pojavljajo med obdobji brez glavobola. Razumevanje teh pojavov je ključno za pravilno diagnozo, obravnavo in izboljšanje življenja bolnikov.

Migrenska avra je prehodni nevrološki pojav, ki se običajno pojavi pred fazo glavobola, čeprav lahko nastopi tudi med glavobolom ali celo brez njega. Avra vključuje vrsto simptomov, ki najpogosteje prizadenejo vidni sistem, lahko pa se pojavijo tudi senzorni, motorični in govorni simptomi. Bolniki pogosto opisujejo svetleče črte, utripe svetlobe, slepe pege (skotome) ali celo začasno izgubo vida. Senzorni simptomi vključujejo mravljinčenje ali omrtvelost, najpogosteje v rokah in obrazu, medtem ko lahko govorna motnja vključuje težave z izražanjem ali razumevanjem besed. Migrensko avro doživi približno 25–30 % bolnikov z migreno. Pojavlja se z različnimi frekvencami, pri nekaterih bolnikih le nekajkrat na leto, pri drugih pa ob skoraj vsaki epizodi migrene. Približno 15 % ljudi z avro nikoli ne razvije glavobola, kar je znano kot »migrena z avro brez glavobola. Mehanizem nastanka avre ni popolnoma razumljen, vendar je najbolj sprejeta teorija t. i. *kortikalna razširjajoča se depresija*. Gre za val depolarizacije nevronov in glialnih celic, ki se širi prek možganske skorje. Ta val povzroči prehodne spremembe v možganskem krvnem pretoku, kar vodi do nevroloških simptomov avre (1).

Diagnoza avre temelji na natančni anamnezi in izključitvi drugih možnih vzrokov za simptome. Mednarodno združenje za glavobole določa specifična diagnostična merila za migrensko avro (2).

Nevrološke preiskave, kot so magnetnoresonančno slikanje ali računalniška tomografija, se izvajajo v primerih, ko obstaja sum na druga stanja, kot so možganski tumorji, epilepsija ali možganska kap.

Migrenska avra je običajno prehodna in ne zahteva specifičnega zdravljenja. Vendar se pri bolnikih, ki imajo pogoste epizode avre, lahko uvede preventivna terapija z zdravili, kot so beta-blokatorji, antiepileptiki ali antagonisti kalcijevih kanalov. Nekateri bolniki poročajo o koristih magnezijevih pripravkov in sprememb življenjskega sloga, kot so zmanjšanje stresa, urejena prehrana in izogibanje sprožilcem (1).

Poleg avre so pomemben vidik migrene tudi interiktični simptomi – simptomi, ki se pojavijo med napadi migrene in lahko vztrajajo tudi tedne ali mesece. Pogosti interiktični simptomi vključujejo kronično utrujenost, težave s koncentracijo in spominom (možganska megla), motnje razpoloženja, kot so anksioznost in depresija, preobčutljivost za svetlobo in zvok, ki lahko vztraja tudi zunaj migrenskih epizod. Natančen mehanizem teh simptomov ni znan, vendar obstaja več hipotez. Ena teorija je, da gre za posledico kronične disregulacije možganskih mrež, vključno z omrežji, odgovornimi za procesiranje bolečine in čutnih dražljajev. Povečana občutljivost teh mrež lahko povzroči trajno zaznavanje dražljajev kot neprijetnih ali bolečih. Druga hipoteza predpostavlja, da je vzrok nevrogeno vnetje ali dolgotrajna disfunkcija možganskega žilja. Zdravljenje teh simptomov je pogosto izziv, saj so lahko različni med bolniki. Preventivna zdravila, kot so antidepresivi, antiepileptiki ali zaviralci CGRP, lahko zmanjšajo frekvenco in intenzivnost simptomov. Kognitivno-vedenjska terapija in tehnike sproščanja lahko pomagajo pri obvladovanju razpoloženskih motenj in anksioznosti. Urejena spalna rutina, redna telesna dejavnost in zdrava prehrana so ključni dejavniki, ki lahko zmanjšajo interiktične simptome (3).

Migrena je kompleksna nevrolška motnja, ki presega običajni okvir glavobola. Migrenska avra in interiktični simptomi so pogosti, vendar pogosto prezrti vidiki bolezni. Pravilno razumevanje teh simptomov, njihovo pravočasno prepoznavanje in ustrezno zdravljenje so bistvenega pomena za izboljšanje kakovosti življenja bolnikov. Poleg tega je ključno, da se pri neobičajnih simptomih izvede dodatna diagnostika, da se izključijo resnejša stanja. Z nadaljnjim raziskovanjem patofiziologije migrene pa lahko pričakujemo razvoj bolj ciljanih terapij, ki bodo še dodatno olajšale breme te bolezni.

Ključne besede: avra, interiktični simptomi, migrena.

SUMMARY

Migraine is not just a headache; it is a complex neurological disorder that affects many aspects of a person's life. Although headache is the most recognizable symptom of migraine, the condition includes numerous other symptoms that can significantly diminish the quality of life. Among these are migraine aura and interictal symptoms, which occur during headache-free periods. Understanding these phenomena is crucial for proper diagnosis, management, and improving patients' lives.

Migraine aura is a transient neurological phenomenon that typically appears before the headache phase, though it can also occur during the headache or even without it. Aura includes a range of symptoms, most commonly affecting the visual system, but sensory, motor, and speech symptoms may also appear. Patients often describe bright zigzag lines, flashes of light, blind spots (scotomas), or even temporary vision loss. Sensory symptoms include tingling

or numbness, most often in the hands and face, while speech disturbances may involve difficulty expressing or understanding words. Around 25–30% of migraine sufferers experience aura. Its frequency varies, with some patients experiencing it only a few times per year, while others have it with almost every migraine episode. Approximately 15% of people with aura never develop a headache, a condition known as “migraine with aura without headache” (1).

The mechanism behind aura is not fully understood, but the most widely accepted theory is cortical spreading depression — a wave of neuronal and glial depolarization that spreads across the cerebral cortex. This wave leads to transient changes in cerebral blood flow, resulting in the neurological symptoms of aura (1).

Diagnosis of aura is based on a thorough medical history and the exclusion of other possible causes of symptoms. The International Headache Society provides specific diagnostic criteria for migraine aura (2). Neurological examinations, such as magnetic resonance imaging or computed tomography, are performed in cases where conditions like brain tumors, epilepsy, or stroke are suspected.

Migraine aura is usually transient and does not require specific treatment. However, in patients with frequent aura episodes, preventive therapy may be introduced, including beta-blockers, antiepileptics, or calcium channel antagonists. Some patients report benefits from magnesium supplements and lifestyle modifications such as stress reduction, a well-balanced diet, and avoiding triggers (1).

In addition to aura, interictal symptoms—symptoms that appear between migraine attacks and may persist for weeks or months—are an important aspect of migraine. Common interictal symptoms include chronic fatigue, difficulty concentrating and memory issues (brain fog), mood disorders such as anxiety and depression, and hypersensitivity to light and sound, which can persist even outside migraine episodes (3).

The exact mechanism of these symptoms is not well understood, but several hypotheses exist. One theory suggests chronic dysregulation of brain networks, including those responsible for processing pain and sensory stimuli. Increased sensitivity in these networks may cause a persistent perception of stimuli as unpleasant or painful. Another hypothesis proposes neurogenic inflammation or prolonged dysfunction of cerebral blood vessels as the underlying cause (3).

Treating these symptoms is often challenging, as they vary between patients. Preventive medications such as antidepressants, antiepileptics, or CGRP inhibitors can help reduce symptom frequency and intensity. Cognitive-behavioral therapy and relaxation techniques can assist in managing mood disorders and anxiety. Additionally, a well-regulated sleep routine, regular

physical activity, and a healthy diet are key factors that may alleviate interictal symptoms. (3)

Migraine is a complex neurological disorder that extends beyond the typical perception of a headache. Migraine aura and interictal symptoms are common yet often overlooked aspects of the disease. Proper understanding of these symptoms, their timely recognition, and appropriate treatment are essential for improving patients' quality of life. Furthermore, when atypical symptoms occur, additional diagnostic evaluations should be conducted to rule out more serious conditions. As research into migraine pathophysiology advances, more targeted therapies are expected to further alleviate the burden of this condition.

Keywords: aura, interictal symptoms, migraine.

LITERATURA / LITERATURE

1. Sanchez Del Rio M, Cutrer FM. Pathophysiology of migraine aura. *Handb Clin Neurol.* 2023; 198: 71–83.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018 Jan; 38(1): 1–211.
3. Vincent M, Viktrup L, Nicholson RA, et al. The not so hidden impact of interictal burden in migraine: A narrative review. *Front Neurol.* 2022 Nov 3; 13: 1032103.



ALI JE MIGRENA LE NEVROLOŠKA MOTNJA? POVEZAVE MED MIGRENO IN SRČNO/ MOŽGANSKOŽILNIMI BOLEZNIMI

IS MIGRAINE ONLY A NEUROLOGICAL DISORDER? ASSOCIATIONS BETWEEN MIGRAINE AND CARDIOVASCULAR/CEREBROVASCULAR DISEASES

Maša Premzl, Luka Notar, Albina Ličina

POVZETEK

Migrena, možgansko-žilne in srčno-žilne bolezni sodijo med vodilne vzroke invalidnosti po svetu. Dognanja o patofiziologiji migrene so v zadnjih letih privedla do novih terapevtskih pristopov ter boljšega razumevanja povezave med migreno in žilnimi boleznimi.

Migrena ima periferno in centralno patofiziološko komponento. Dezinhibicija trigeminalnega sistema povzroči sproščanje peptida povezanega z genom za kalcitonin (CGRP) zunaj krvno-možganske barriere. To vodi v vazodilatacijo meningealnih arterij, nevrogeno vnetje in centralno senzitivizacijo. Aktivacija možganskega debla vpliva na tonus možganskih žil, kar lahko poveča tveganje za ishemično kap pri bolnikih z migreno (1).

Za žilne zaplete so pomembnejši centralni patofiziološki mehanizmi migrene, ki vključujejo aktivacijo hipotalamičnih jeder in širjenje kortikalne depresije (cortical spreading depression – CSD). Slednje je povezano z migrensko avro. Ob CSD pride do kratkotrajne hiperperfuzije možganskega tkiva, ki ji sledi obdobje hipoperfuzije in vnetnega odziva z endotelijsko disfunkcijo. Med migrenskim napadom se poveča sproščanje vazokonstriktorskih faktorjev (npr. endotelin-1) in spodbudi protrombotično stanje, kar dodatno poveča tveganje za srčno/možganskožilne dogodke (1). CSD je tudi pomemben mehanizem nevronske okvare pri ishemični možganski kapi.

Številne študije, vključno z metaanalizami, potrjujejo dvakrat večje tveganje za ishemično kap pri osebah z migreno z avro v primerjavi z osebami brez migrene. Povezava je posebej izrazita pri mlajših ženskah, kadilkah in uporabnicah peroralne kontracepcije. Pri moških je zaradi nižje prevalence migrene povezava manj jasna (2).

Metaanaliza šestnajstih opazovalnih študij iz leta 2018, ki je vključevala več kot milijon udeležencev, je pokazala, da migrena z ali brez avre poveča tveganje za ishemično možgansko kap in miokardni infarkt do dvakrat. Migrena z avro je zaradi CSD večji dejavnik tveganja za žilne zaplete. V omenjeni metaanalizi spol ni igral ključne vloge, hormonski vplivi niso bili opredeljeni. Etiološki mehanizmi povečanega tveganja za žilne zaplete ostajajo nejasni, vendar so pri bolnikih z migreno in žilnimi zapleti ugotovili motnje koagulacijske kaskade ter pogostejšo prisotnost odprtega ovalnega okna (3).

Povezava med migreno in žilnimi obolenji je pomembna tudi pri zdravljenju. Novejši terapevtski pristopi z antagonisti CGRP zahtevajo previdnost pri bolnikih po prebolelem miokardnem infarktu, po ishemični možganski kapi, pri bolnikih z angino pectoris ali s hudo obliko Raynaudovega sindroma.

Migrena ostaja nevrološka motnja s kompleksno in še ne povsem pojasnjeno patofiziologijo. Glede na dosedanje raziskave predstavlja klinično pomemben dejavnik tveganja za možgansko-srčno-žilne zaplete, zato je preventiva drugih dejavnikov tveganja ključnega pomena pri obravnavi bolnikov z migreno.

Ključne besede: migrena, odprto ovalno okno, patofiziologija, peptid povezan z genom za kalcitonin, žilna obolenja.

SUMMARY

Research on the pathophysiology of migraine has advanced in recent years, enabling new therapeutic approaches and a better understanding of the association between migraine and vascular diseases.

Migraine has both peripheral and central pathophysiological components. Disinhibition of the trigeminal system leads to the release of calcitonin gene-related peptide (CGRP) outside the blood-brain barrier. This results in meningeal artery vasodilation, neurogenic inflammation, and central sensitization. Brainstem activation affects cerebrovascular tone, potentially increasing the risk of ischemic stroke in migraine patients (1).

The central pathophysiological mechanisms of migraine play a key role in vascular complications. These include activation of hypothalamic nuclei and cortical spreading depression (CSD), the latter being associated with migraine aura. During CSD, a transient hyperperfusion of brain tissue occurs, followed by a period of hypoperfusion and an inflammatory response with endothelial dysfunction. During a migraine attack, the release of vasoconstrictive factors (e.g., endothelin-1) increases, promoting a prothrombotic state, which further elevates the risk of cerebrovascular and cardiovascular events (1). CSD also plays a crucial role in neuronal damage in ischemic stroke.

Numerous studies, including meta-analyses, confirm that individuals with migraine with aura have a twofold increased risk of ischemic stroke compared to those without migraine. This association is particularly pronounced in younger women, smokers, and users of oral contraceptives. In men, due to the lower prevalence of migraine, the connection is less clear (2).

A 2018 meta-analysis of sixteen observational studies, involving over one million participants, showed that migraine, with or without aura, increases the risk of ischemic stroke and myocardial infarction up to twofold. Migraine with aura poses a higher risk for vascular complications due to cortical spreading

depression. In this meta-analysis, gender was not a decisive factor, and hormonal influences were not defined. The etiological mechanisms underlying the increased risk of vascular complications remain unclear. However, patients with migraine and vascular events were found to have coagulation cascade disorders and a higher prevalence of patent foramen ovale (3).

The link between migraine and vascular diseases is also significant in treatment. New therapeutic approaches with CGRP antagonists require caution in patients with a history of myocardial infarction, ischemic stroke, angina pectoris, or severe Raynaud's syndrome.

Migraine remains a neurological disorder with a complex and not yet fully understood pathophysiology. Based on current research, it represents a clinically significant risk factor for cerebrovascular and cardiovascular complications, emphasizing the importance of preventive management of other risk factors in migraine patients.

Keywords: calcitonin gene-related peptide (CGRP), cerebrovascular and cardiovascular diseases, migraine, patent foramen ovale, pathophysiology.

LITERATURA / LITERATURE

1. Ravi V, Osouli Meinagh S, Bavarsad Shahripour R. Reviewing Migraine-Associated Pathophysiology and Its Impact on Elevated Stroke Risk. *Front Neurol*. 2024; 15: 1435208.
2. Øie LR, Kurth T, Gulati S, Dodick DW. Migraine and risk of stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Jun;91(6): 593–604.
3. Mahmoud AN, Mentias A, Elgendy AY, et al. Migraine and the risk of cardiovascular and cerebrovascular events: a meta-analysis of 16 cohort studies including 1,152,407 subjects. *BMJ Open*. 2018 Mar; 8(3): e020498.



OPTIMIZACIJA KORISTI PREVENTIVNEGA ZDRAVLJENJA MIGRENE Z UPORABO INTRAVENSKEGA NAČINA APLIKACIJE

OPTIMIZING THE BENEFITS OF PROPHYLACTIC TREATMENT IN MIGRAINE BY UTILIZING THE INTRAVENOUS ROUTE OF ADMINISTRATION

Marjan Zaletel, Gorazd Požlep

POVZETEK

Migrena, ena vodilnih bolezni, ki prispevajo k oviranosti, je nevrološka motnja, ki jo je kljub številnim terapevtskim možnostim težko nadzorovati. Učinkovitost eptinezumaba potrjujejo dolgoročni podatki iz raziskave DELIVER, kikažejo trajne pozitivne učinke ne glede na predhodne neuspešne poskuse preventivnega zdravljenja migrene (1). Sporočilo te študije je, da pri osebah z migreno, ki so imeli dve do štiri neuspešne predhodne nespecifične preventivne terapije, je eptinezumab v primerjavi s placebom pokazal pomembne preventivne učinke. Ob tem je ohranil ugoden varnostni profil in dobro prenosljivost. To nakazuje, da eptinezumab predstavlja učinkovito možnost zdravljenja za to skupino bolnikov. Skoraj 40 % udeležencev v študiji je imelo vsaj tri neuspešne predhodne poskuse zdravljenja. Podobno kot pri drugih kliničnih preskušanjih migrene je bil placebo odziv razmeroma visok. Kljub temu je bilo aktivno zdravljenje z eptinezumabom pri katerem koli odmerku več kot dvakrat učinkovitejše pri primarnem opazovanem dogodku v primerjavi s placebom. V podaljšani študiji so bolniki, ki so prej prejeli placebo, prešli na zdravljenje z 100 mg ali 300 mg eptinezumaba. Tri tedne po prehodu je bilo povprečno zmanjšanje števila dni z migreno na mesec (MMD) pri 100-mg odmerku eptinezumaba 5,8 dni pri 300mg odmerku pa 7,2 dni. Ohranjena zmanjšanja v obdobju podaljšane študije potrjujejo hiter začetek delovanja zdravljenja. Spekter neželenih učinkov je bil podoben v skupinah, ki so prejemale aktivno zdravljenje, in v skupini s placebom. O anafilaksiji so poročali pri dveh bolnikih (<1 %). Prednost eptinezumaba v primerjavi z izhodiščem pri primarnem izidu je bila podprta z več kazalniki, vključno z zmanjšanjem simptomov, ocenjenih s testom vpliva na glavobol (HIT-6), zmanjšanjem intenzivnosti migrene na podlagi poročil bolnikov ter pomembnim zmanjšanjem uporabe zdravil za akutni glavobol. V post hoc analizi študije DELIVER je avtorica (2) poročala, da je bilo zmanjšanje uporabe zdravil za glavobol od izhodišča statistično značilno. Pri bolnikih, ki so bili sprva randomizirani v skupino s placebom in so nato prešli na zdravljenje z eptinezumabom, so enak učinek opazili tudi v naslednjih 48 tednih zdravljenja. V celotnem naboru podatkov pri bolnikih, ki so sprva prejeli placebo, je bilo povprečno zmanjšanje števila dni z uporabo zdravil za akutni glavobol v prvih štirih tednih 4,6 dneva pri 100-mg odmerku in 4,8 dneva pri 300-mg odmerku eptinezumaba. Pri podskupini bolnikov, ki so na začetku študije prekomerno uporabljali zdravila, je bilo zmanjšanje še izrazitejše – 6,5 dneva pri 100-mg odmerku in 6,6 dneva pri 300-mg odmerku. V vseh skupinah zdravljenja so bolniki v 18 mesecih zdravljenja ohranili ali

dodatno zmanjšali uporabo akutna zdravila. Glede na drugo post-hoc analizo študije DELIVER, je bil učinek eptinezumaba za zmanjšanje števila dni z migreno na mesec (MMD) v primerjavi s placebom neodvisna od razreda predhodnega neuspešnega zdravljenja migrene (3). Ne glede na to, ali so bolniki predhodno doživeli neuspeh zdravljenja s topiramatom, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, amitriptilinom ali flunarizinom, je bilo povprečno zmanjšanje števila dni z migreno na mesec (MMD) pri bolnikih, ki so prejeli placebo, 2,6 dni ali manj v obeh izhodih. Pri zdravljenju z eptinezumabom je bilo zmanjšanje po 12 tednih v skupini s 100-mg odmerkom med 4,8 in 5,0 dni, v skupini s 300-mg odmerkom pa med 5,5 in 6,0 dni za vse te razrede zdravil.

V analizi podskupine študije DELIVER so ugotovili, da se učinkovitost eptinezumaba neposredno odraža v večjih kliničnih koristih, kot jih ocenjujejo bolniki. Pri merilih pacientove zaznave spremembe (PGIC), vprašalniku kakovosti življenja, specifičnem za migreno (MSQ), ter vprašalniku splošne kakovosti življenja (EQ-5D-5L VAS) so bile povprečne spremembe po 24 tednih glede na izhodiščno vrednost in placebo statistično zelo značilne za oba odmerka eptinezumaba (4). Na podlagi vprašalnika o poslabšanju delovne produktivnosti zaradi migrene, ki so ga bolniki v študiji DELIVER izpolnjevali vsakih šest tednov, so tisti, ki so bili randomizirani na katerikoli odmerek eptinezumaba, v primerjavi s placebom dosegli znatno večje zmanjšanje absentizma, izgube delovne produktivnosti in poslabšanja aktivnosti ter opazno izboljšanje prezentizma (5). Torej je študija DELIVER je zaznala, da eptinezumab pomembno zmanjšuje oviranost pri bolnikih, ki so predhodno neuspešno poskusili zdravljenje z več nespecifičnimi profilakti, zato je lahko zdravilo prvega izbora med monoklonskimi protitelesi proti CGRP.

Podatki o učinkovitosti eptinezumaba izhajajo predvsem iz kliničnih preskušanj, medtem ko so podatki iz resničnega sveta še vedno omejeni. Politika povračila stroškov v Nemčiji vodi do tega, da se eptinezumab večinoma uporablja pri bolnikih, pri katerih predhodno zdravljenje z drugimi monoklonskimi protitelesi proti CGRP ni bilo uspešno (6). Do danes še ni povsem jasno, ali je eptinezumab pri teh bolnikih učinkovit, kako dobro se prenaša in kako se njihov odziv na zdravljenje razlikuje od bolnikov, ki prej niso prejeli monoklonskih protiteles proti CGRP. Analiza je pokazala, da je eptinezumab lahko učinkovit tudi pri posameznih bolnikih po treh neuspešnih poskusih zdravljenja s predhodnimi terapijami, usmerjenimi proti CGRP. Vendar placebo učinka infuzije v kontekstu podatkov iz resničnega življenja ni mogoče oceniti. Poleg vidika učinkovitosti, je bila tudi prenašanje eptinezumaba dobro, kljub temu da se daje v obliki infuzije. V kohorti so bili neželeni učinki blagi, stopnja zadovoljstva s terapijo pa visoka. Rezultati študije podpirajo učinkovitost eptinezumaba pri preventivnem zdravljenju migrene v razmerah resničnega sveta ter zagotavljajo dobre dokaze o njegovi prenosljivosti pri bolnikih, ki so odporni na običajna profilaktična zdravila za migreno. Kljub temu je zdravljenje izrazito manj učinkovito pri bolnikih, ki so bili v preteklosti odporni na druge monoklonske protitelesa proti CGRP.

Glede na omejene možnosti zdravljenja se zamenjevanje različnimi monoklonskih protiteles proti CGRP šteje za ustrezno možnost za te bolnike z refraktarno migreno. Študije iz resničnega sveta kažejo na zelo spremenljivo stopnjo odziva na tovrstna prehajanja (7). Ugotovitve analize iz resničnega sveta kažejo, da se lahko nekateri bolniki z migreno, odporni na zdravljenje, ki niso dosegli zadovoljivega odziva na več subkutanih monoklonskih protiteles proti CGRP, vseeno odzovejo na intravensko terapijo z eptinezumabom. Približno ena tretjina bolnikov je po prehodu na eptinezumab dosegla klinično pomembno zmanjšanje števila dni z migreno na mesec (MMD) za več kot 30 %.

Glede na razpoložljive podatke lahko zaključimo, da je eptinezumab lahko učinkoviti tako pri bolnikih, ki so predhodno prejeli nespecifična preventivna zdravila, ki so bila neučinkovita kot tudi monoklonska protitelesa proti CGRP pri refraktorih bolnikih z migreno. Glede na trenutne smernice, da je potrebno čimprej pričeti s specifični zdravljenjem migrene in, da so lahko monoklonska protitelesa proti CGRP prva izbira, je možno zaključiti, da je eptinezumab lahko prvo zdravilo izbora med monoklonskimi protitelesi za preventivo migrene pri izbranih bolnikih z migreno.

Ključne besede: eptinezumab, migrena, monoklonska protitelesa proti CGRP.

SUMMARY

Migraine, one of the leading causes of disease-related disability, is a neurological disorder that remains difficult to control despite numerous therapeutic options. The efficacy of eptinezumab is supported by long-term data from the DELIVER study, which demonstrates sustained positive effects regardless of previous unsuccessful attempts at preventive migraine treatment (1). The key message of this study is that in migraine patients with two to four unsuccessful prior non-specific preventive therapies, eptinezumab showed significant preventive effects compared to placebo while maintaining a favorable safety profile and good tolerability. This suggests that eptinezumab represents an effective treatment option for this patient group.

Nearly 40% of study participants had at least three previous unsuccessful treatment attempts. As seen in other clinical migraine trials, the placebo response was relatively high. However, active treatment with eptinezumab, at any dose, was more than twice as effective in the primary observed outcome compared to placebo. In the extension study, patients who had initially received a placebo switched to treatment with either 100 mg or 300 mg of eptinezumab. Three weeks after switching, the average reduction in monthly migraine days (MMD) was 5.8 days with the 100-mg dose and 7.2 days with the 300-mg dose. Sustained reductions observed during the extension study confirm the rapid onset of treatment action. The spectrum of adverse effects was similar between actively treated groups and the placebo group. Anaphylaxis was reported in two patients (<1%) (2). The advantage of eptinezumab over

baseline in the primary outcome was supported by multiple indicators, including a reduction in symptoms assessed by the Headache Impact Test (HIT-6), a reduction in migraine intensity based on patient reports, and a significant decrease in the use of acute headache medications. In a post hoc analysis of the DELIVER study, the author (3) reported that the reduction in the use of acute headache medications from baseline was statistically significant. In patients initially randomized to the placebo group who later switched to eptinezumab treatment, the same effect was observed over the next 48 weeks of treatment. Across the entire dataset, for patients who initially received placebo, the average reduction in days using acute headache medications in the first four weeks was 4.6 days with the 100-mg dose and 4.8 days with the 300-mg dose of eptinezumab. In the subgroup of patients who initially overused acute medications, the reduction was even more pronounced—6.5 days with the 100-mg dose and 6.6 days with the 300-mg dose.

Across all treatment groups, patients maintained or further reduced their use of acute medications over 18 months of treatment. According to another post-hoc analysis of the DELIVER study, the effect of eptinezumab in reducing monthly migraine days (MMD) compared to placebo was independent of the class of previous unsuccessful migraine treatment (4). Regardless of whether patients had previously failed treatment with topiramate, beta-adrenergic receptor blockers, amitriptyline, or flunarizine, the average reduction in MMD for placebo-treated patients was 2.6 days or less at both time points. For those receiving eptinezumab, the reduction after 12 weeks was between 4.8 and 5.0 days in the 100-mg group and between 5.5 and 6.0 days in the 300-mg group across all drug classes.

A subgroup analysis of the DELIVER study found that the efficacy of eptinezumab was directly reflected in greater clinical benefits as assessed by patients. In measures such as the Patient Global Impression of Change (PGIC), the Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ), and the general quality of life questionnaire (EQ-5D-5L VAS), average changes after 24 weeks compared to baseline and placebo were statistically significant for both doses of eptinezumab (5). Based on the Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire for Migraine (WPAI:M), which patients in the DELIVER study completed every six weeks, those randomized to either dose of eptinezumab showed significantly greater reductions in absenteeism, loss of work productivity, and activity impairment, as well as noticeable improvements in presenteeism compared to placebo (6). Thus, the DELIVER study found that eptinezumab significantly reduces disability in patients who previously failed multiple non-specific prophylactic treatments, suggesting that it could be the first-choice monoclonal antibody therapy targeting CGRP.

The efficacy data for eptinezumab primarily come from clinical trials, while real-world data remain limited. In Germany, reimbursement policies lead to eptinezumab being predominantly used in patients for whom prior treatment with other monoclonal antibodies against CGRP failed (7). To date,

it remains unclear whether eptinezumab is effective in these patients, how well it is tolerated, and how their response to treatment differs from those who have not previously received monoclonal antibodies against CGRP. The analysis indicated that eptinezumab can still be effective in some patients even after three unsuccessful attempts with prior CGRP-targeted therapies. However, the placebo effect of infusion cannot be assessed in the real-world data context. Beyond efficacy, eptinezumab demonstrated good tolerability despite being administered via infusion. In the cohort, adverse effects were mild, and patient satisfaction with therapy was high. The study results support the effectiveness of eptinezumab in preventive migraine treatment under real-world conditions and provide strong evidence of its tolerability in patients resistant to conventional prophylactic migraine medications. Nevertheless, treatment is significantly less effective in patients previously resistant to other monoclonal antibodies targeting CGRP.

Given the limited treatment options, switching between different monoclonal antibodies against CGRP is considered a viable option for these patients with refractory migraine. Real-world studies indicate highly variable response rates of approximately 30% for such switches (8). Findings from the real-world analysis suggest that some treatment-resistant migraine patients who did not achieve satisfactory responses to multiple subcutaneous monoclonal antibodies against CGRP may still benefit from intravenous therapy with eptinezumab. Approximately one-third of patients demonstrated a clinically significant reduction in MMD by more than 30% after transitioning to eptinezumab.

Based on the available data, it can be concluded that eptinezumab may be effective both in patients who previously received ineffective non-specific prophylactics and in refractory migraine patients who had an inadequate response to CGRP-targeting monoclonal antibodies. Considering current guidelines that emphasize the importance of initiating specific migraine treatment as early as possible and that monoclonal antibodies against CGRP can be a first-choice therapy, it is reasonable to conclude that eptinezumab could be the preferred monoclonal antibody for migraine prophylaxis in selected migraine patients.

Keywords: eptinezumab, migraine, monoclonal antibodies against CGRP.

LITERATURA / LITERATURE

1. Ashina M, Lanteri-Minet M, Pozo-Rosich P, et al. Safety and efficacy of eptinezumab for migraine prevention in patients with two-to-four previous preventive treatment failures (DELIVER): a multi-arm, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol.* 2022; 21(7): 597–607.

2. Gryglas-Dworak A, Schim J, Ettrup A, et al. Long-term reductions in acute headache medication use after eptinezumab treatment in patients with migraine and prior preventive treatment failures: Post hoc analysis of the DELIVER randomized trial. *Headache*. 2025; 65(1): 101–12.
3. Pozo-Rosich P, Ashina M, Tepper SJ, et al. Demonstrated Efficacy Regardless of Prior Preventive Migraine Treatment Failure Type: Post Hoc Analyses of the DELIVER Study. *Neurol Ther*. 2024; 13(2): 339–53.
4. Goadsby PJ, Barbanti P, Lambru G, et al. Eptinezumab improved patient-reported outcomes and quality of life in patients with migraine and prior preventive treatment failures. *Eur J Neurol*. 2023; 30(4): 1089–98.
5. Barbanti P, Awad SF, Rae-Espinoza H, et al. Impact of eptinezumab on work productivity beyond reductions in monthly migraine days: post hoc analysis of the DELIVER trial. *J Patient Rep Outcomes*. 2024; 8(1): 146.
6. Scheffler A, Wenzel P, Bendig M, et al. Effectiveness and tolerability of eptinezumab in treating patients with migraine resistant to conventional preventive medications and CGRP (receptor) antibodies: a multicentre retrospective real-world analysis from Germany. *J Headache Pain*. 2024; 25(1): 79.
7. Triller P, Blessing VN, Overeem LH, et al. Efficacy of eptinezumab in non-responders to subcutaneous monoclonal antibodies against CGRP and the CGRP receptor: A retrospective cohort study. *Cephalalgia*. 2024; 44(10): 3331024241288875.



KDAJ IZBEREMO RIMEGEPANT PRI ZDRAVLJENJU MIGRENE?

WHEN DO WE CHOOSE RIMEGEPANT IN MIGRAINE TREATMENT?

Bojana Žvan

POVZETEK

Antagonisti majhnih molekul receptorja CGRP (t. i. gepanti) so odobreni za akutno zdravljenje migrene (rimegepant, ubrogepant, zavegepant) kot tudi za preventivno zdravljenje (atogepant, rimegepant), medtem ko so monoklonska protitelesa (mPt) proti CGRP (eptinezumab, fremanezumab in galcanezumab) ali njegovemu receptorju. (erenumab) odobreni samo za preventivno zdravljenje (1).

Rimegepant je peroralni gepant, ki je bil v letu 2024 odobren v več kot 65 državah za zdravljenje migrene (1).

Več kliničnih študij je pokazalo, da je rimegepant varno in učinkovito zdravilo za akutno in preventivno zdravljenje migrene pri odraslih. Rimegepant za akutno zdravljenje migrene so ovrednotili v štirih kratkoročnih randomiziranih s placebom nadzorovanih študijah in eni nenadzorovani dolgotrajni odprti študiji (2, 3, 4, 5). Za preventivno zdravljenje migrene je bil rimegepant ovrednoten v študiji z 12-tedenskim dvojno slepim, s placebom nadzorovanim obdobjem zdravljenja, ki mu je sledilo 52-tedensko odprto obdobje nenadzorovanega zdravljenja (6) ter tudi v 3-mesečni neposredni študiji z galkanezumabom (7).

Študije so pokazale, da rimegepant pri akutnem zdravljenju dosledno zmanjša bolečino in druge simptome migrene 2 uri po zaužitju odmerka zdravila, pri čemer učinki trajajo do 48 ur (2, 3, 4, 5). Kot preventivno zdravljenje je rimegepant povezan z dolgoročnim zmanjšanjem števila mesečnih migrenskih dni in izboljšanjem z migreno povezanih rezultatov kakovosti življenja (6).

Rimegepant pacienti z migreno dobro prenašajo tako v akutnem ali preventivnem zdravljenju, s profilom neželenih učinkov, ki je primerljiv s placebom. Zaradi ugodnega varnostnega profila rimegepanta je zdravilo primerno za številne bolnike, zlasti tiste s kontraindikacijami, intoleranco ali neustreznim odzivom na druge vrste standardnega zdravljenja migrene (1).

Ključne besede: akutno zdravljenje, CGRP, preventivno zdravljenje, rimegepant.

SUMMARY

Small-molecule antagonists of the CGRP receptor (i.e. gepants) are approved for acute (rimegepant, ubrogepant, zavegepant) or preventive (atogepant,

rimegepant) treatment of migraine, whereas monoclonal antibodies (mAbs) against CGRP (eptinezumab, fremanezumab, and galcanezumab) or its receptor (erenumab) are approved for preventive treatment (1).

Rimegepant is an oral gepante that was approved in more than 65 countries in 2024 for the treatment of migraine (1).

Rimegepant as an acute treatment of migraine has been evaluated in four short-term randomized placebo-controlled trials and one uncontrolled long-term open-label trial (2, 3, 4, 5). Rimegepant for the preventive treatment of migraine has been evaluated in one trial with a 12-week double-blind placebo-controlled treatment period (followed by a 52-week open-label uncontrolled treatment period) (6), and in one 3-month head-to-head trial with galcanezumab (7).

As an acute treatment, rimegepant consistently improves pain, other symptoms of migraine, and function at 2 hours post dose, with effects sustained up to 48 hours (2, 3, 4, 5). As a preventive treatment, rimegepant is associated with long-term decreases in monthly migraine days and improved migraine-related quality of life scores (6).

Rimegepant is well tolerated as an acute or preventive treatment, with an adverse event profile comparable to placebo. There are few direct head-to-head studies comparing rimegepant with other migraine therapies (7).

Several clinical trials established rimegepant as a safe and effective treatment (acute and preventive) of migraine in adults. However, the favorable safety profile of rimegepant makes it appropriate for many patients, particularly those with contraindication, intolerance, or inadequate response to other classes of standard-of-care migraine treatments (1).

Keywords: acute treatment, CGRP, preventive treatment, rimegepant.

LITERATURA / LITERATURE

1. Edvinsson L. Rimegepant for the acute and preventive treatment of migraine: a narrative review of the evidence. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2024; 24(12): 1141–55.
2. Lipton RB, Croop R, Stock EG, et al. Rimegepant, an oral calcitonin gene-related peptide receptor antagonist, for migraine. *N Engl J Med*. 2019; 381(2):142–9.
3. Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, et al. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019; 394(10200): 737–45.
4. Yu S, Kim BK, Guo A, et al. Safety and efficacy of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine in China and South Korea: a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2023; 22(6): 476–84.

5. Lipton RB, Thiry A, Morris BA, et al. Efficacy and safety of rimegepant 75 mg oral tablet, a CGRP receptor antagonist, for the acute treatment of migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pain Res.* 2024;17:2431–441.
6. Croop R, Lipton RB, Kudrow D, et al. Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2021; 397(10268): 51–60.
7. Schwedt TJ, Myers Oakes TM, Martinez JM, et al. Comparing the efficacy and safety of galcanezumab versus rimegepant for prevention of episodic migraine: results from a randomized, controlled clinical trial. *Neurol Ther.* 2024; 13(1): 85–105.



PREDNOSTI ATOGEPANTA V PREVENTIVI MIGRENE BENEFITS OF ATOGEPANT IN MIGRAINE PREVENTION

Matija Zupan

POVZETEK

Atogepant je drugi gepant, ki je v Sloveniji na voljo za preventivno zdravljenje epizodične in kronične migrene pri odraslih, ki imajo vsaj štiri migrenske dni na mesec. Po pravilih ZZSZ ga lahko predpišemo le v primeru neučinkovitosti ali neprenašanja vsaj dveh preventivnih zdravil ali če je uporaba drugih preventivnih zdravil kontraindicirana zaradi komorbidnosti. Priporočeni odmerek je 60 mg atogepanta enkrat na dan v obliki peroralne tablete, ki jo je treba zaužiti. Znižani odmerek atogepanta 10 mg na dan je priporočen pri sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 (npr. ketokonazol, itrakonazol, klaritromicin, ritonavir) oziroma močnih zaviralcev polipeptidnih prenašalcev organskih anionov (OATP - organic anion transporting polypeptide), kot sta rifampicin in ciklosporin, ki lahko pomembno zvečajo sistemsko izpostavljenost atogepantu. Znižani odmerek atogepanta 10 mg priporočajo tudi pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina 1529 ml/min) in pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic (očistek kreatinina < 15 ml/min). Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter ne priporočajo prilagoditve odmerka. Atogepant ni priporočljiv pri bolnikih s hudo okvaro jeter. Varnost in učinkovitost atogepanta pri mlajših od 18 let še nista bili dokazani. Sočasna uporaba atogepanta s peroralnima kontraceptivnima učinkovinama etinilestradiolom in levonorgestrelom, paracetamolom, naproksenom ali sumatriptanom ni povzročila pomembnih farmakokinetičnih interakcij bodisi atogepanta bodisi sočasno uporabljanih zdravil. Sočasna uporaba s famotidinom ali esomeprazolom ni povzročila klinično pomembnih sprememb izpostavljenosti atogepantu. Atogepanta med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije, ne priporočajo. Ni znano, ali se atogepant izloča v materino mleko, razpoložljivi toksikološki podatki pri živalih pa kažejo na izločanje atogepanta v mleko. Tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ni moč izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z atogepantom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater. Čeprav atogepant nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, pa lahko pri nekaterih bolnikih povzroča zaspanost. Med poglavitnimi stranskimi učinki navajajo navzeo, zaprtje, utrujenost, zaspanost, zmanjšanje telesne mase, med občasnimi pa zvišanje ALT/AST. Pogostnost preobčutljivostnih reakcij ni znana.

Učinkovitost in varnost atogepanta so proučevali v randomiziranih s placebom nadzorovanih dvojno slepih raziskavah. V raziskavo ADVANCE (1) so zajeli 873 odraslih z epizodično migreno, ki so prejeli bodisi atogepant 10 mg, 30 mg ali 60 mg dnevno ali placebo 12 tednov. Dokazali so statistično značilno znižanje števila mesečnih migrenskih dni v primerjavi s placebom (atogepant 60 mg: -4,2 dni; atogepant 10 mg: -3,7 dni; placebo: -2,5 dneva).

Atogepant je bil učinkovit v zmanjšanju pogostnosti migrene in so ga bolniki dobro prenašali. V raziskavo PROGRESS (2) so zajeli 778 odraslih s kronično migreno, ki so prejeli atogepant 30 mg ali 60 mg dnevno ali placebo 12 tednov. Dokazali so statistično značilno znižanje števila mesečnih migrenskih dni v primerjavi s placebom (atogepant 30 mg: -6,9 dni; atogepant 60 mg: -7,5 dni; placebo: -5,1 dni). Atogepant je bil učinkovit v preventivi kronične migrene. V raziskavo ELEVATE (3) so zajeli 313 odraslih z epizodično migreno, ki se niso odzvali na 2 do 4 predhodne razrede oralnih migrenskih preventivnih zdravil. Bolniki so prejeli atogepant 60 mg dnevno ali placebo 12 tednov. V skupini, ki je prejela atogepant, se je število mesečnih migrenskih dni v primerjavi s placebom statistično značilno znižalo (atogepant: -4,2 dni, placebo: -1,9 dni). Ob tem je višji delež bolnikov v skupini z atogepantom dosegel vsaj 50-% znižanje števila mesečnih migrenskih dni v primerjavi s placebom, hkrati pa je atogepant privedel do pomembnega znižanja števila dni, ko so bolniki potrebovali abortivno zdravljenje migrene. Dolgoročno varnost, prenosljivost in učinkovitost atogepanta v odmerku 60 mg dnevno so raziskovali v randomizirani odprti raziskavi, ki je trajala 52 tednov in v katero so zajeli 744 odraslih z epizodično migreno. Znižanje števila mesečnih migrenskih dni v prvih štirih tednih zdravljenja z atogepantom je bilo -3,8 dni, v zadnjih štirih tednih pa -5,2 dni. Delež bolnikov, ki je dosegel vsaj 50-% znižanje števila mesečnih migrenskih dni, je s 60,4 % v prvih štirih tednih zdravljenja narasel na 84,2 % v zadnjih štirih tednih zdravljenja. Atogepant so proučevali v raziskavi resničnega življenja pri 55 bolnikih s kronično migreno, ki so v preventivi že prejeli onabotulinum toksin A. Atogepant je dodatno znižal število mesečnih dni z glavobolom za 4,53 po 3 mesecih in 8,75 po 6 mesecih kombiniranega zdravljenja, pri 45 % bolnikov pa je prišlo do vsaj 50-% znižanja mesečnih dni z glavobolom po 3 mesecih kombiniranega zdravljenja. Bolniki so kombinirano zdravljenje v splošnem prenašali dobro in v raziskavi niso zaznali morebitnih nepričakovanih oz. novih neželenih učinkov zdravljenja. Trenutno potekajo raziskave atogepanta glede njegove dolgoročne varnosti in učinkovitosti pri bolnikih s kronično in epizodično migreno (opazovanje predvideno 156 tednov), njegove učinkovitosti in varnosti v abortivnem zdravljenju migrene in raziskave na pediatrični populaciji.

Atogepant predstavlja novo možnost učinkovitega preventivnega zdravljenja z ugodnim varnostnim profilom za široko populacijo bolnikov tako z epizodično kot kronično migreno. Njegova bistvena prednost izhaja iz vsakodnevnega jemanja, ki lahko pripomore k izboljšani adherenci bolnikov in učinkovitosti zdravljenja v klinični praksi.

Ključne besede: atogepant, migrena, preventivno zdravljenje.

SUMMARY

Atogepant is the second gepant available in Slovenia for the preventive treatment of episodic and chronic migraine in adults who have at least four migraine

days per month. According to the rules of the Slovenian Health Insurance Institute, it can only be prescribed in case of ineffectiveness or intolerance of at least two preventive medications or if the use of other preventive medications is contraindicated due to comorbidity. The recommended dose is 60 mg of atogepant once daily in the form of an oral tablet. A reduced dose of atogepant 10 mg per day is recommended in concomitant use of strong CYP3A4 inhibitors (e.g. ketoconazole, itraconazole, clarithromycin, ritonavir) or strong inhibitors of organic anion transporting polypeptide (OATP) such as rifampicin and cyclosporine, which can significantly increase systemic exposure to atogepant. A reduced dose of atogepant 10 mg is also recommended in patients with severe renal impairment (creatinine clearance 15-29 ml/min) and in patients with end-stage renal disease (creatinine clearance < 15 ml/min). No dose adjustment is recommended in patients with mild or moderate hepatic impairment. Atogepant is not recommended in patients with severe hepatic impairment. The safety and efficacy of atogepant in children under 18 years of age have not yet been established. Co-administration of atogepant with the oral contraceptives ethinylestradiol and levonorgestrel, paracetamol, naproxen, or sumatriptan did not result in significant pharmacokinetic interactions of either atogepant or the concomitant medicinal products. Co-administration with famotidine or esomeprazole did not result in clinically significant changes in atogepant exposure. Atogepant is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception. It is not known whether atogepant is excreted in human milk, but available toxicological data in animals indicate excretion of atogepant in milk. A risk to the breast-fed new-born/infant cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from atogepant therapy considering the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman. Although atogepant has no or negligible influence on the ability to drive and use machines, it may cause drowsiness in some patients. The most common side effects are nausea, constipation, fatigue, somnolence, weight loss, and uncommonly, increased ALT/AST. The frequency of hypersensitivity reactions is unknown.

The efficacy and safety of atogepant have been studied in randomised, placebo-controlled, double-blind trials. The ADVANCE trial (1) enrolled 873 adults with episodic migraine who received either atogepant 10 mg, 30 mg or 60 mg daily or placebo for 12 weeks. A statistically significant reduction in the number of monthly migraine days compared with placebo was demonstrated (atogepant 60 mg: -4.2 days; atogepant 10 mg: -3.7 days; placebo: -2.5 days). Atogepant was effective in reducing migraine frequency and was well tolerated. The PROGRESS trial (2) enrolled 778 adults with chronic migraine who received atogepant 30 mg or 60 mg daily or placebo for 12 weeks. They demonstrated a statistically significant reduction in the number of monthly migraine days compared to placebo (atogepant 30 mg: -6.9 days; atogepant 60 mg: -7.5 days; placebo: -5.1 days). Atogepant was effective in the prevention of chronic migraine. The ELEVATE study (3) enrolled 313 adults with episodic migraine who had failed to respond to 2 to 4 previous classes of oral migraine

preventive medications. Patients received atogepant 60 mg daily or placebo for 12 weeks. In the atogepant group, the number of monthly migraine days was statistically significantly reduced compared to placebo (atogepant: -4.2 days, placebo: -1.9 days). In addition, a higher proportion of patients in the atogepant group achieved at least a 50% reduction in the number of monthly migraine days compared to placebo, and atogepant led to a significant reduction in the number of days on which patients required migraine abortive treatment. The long-term safety, tolerability and efficacy of atogepant 60 mg daily were investigated in a randomised, open-label study of 52 weeks' duration in 744 adults with episodic migraine. The reduction in monthly migraine days during the first 4 weeks of atogepant treatment was -3.8 days and during the last 4 weeks it was -5.2 days. The proportion of patients achieving at least a 50% reduction in monthly migraine days increased from 60.4% during the first 4 weeks of treatment to 84.2% during the last 4 weeks of treatment. Atogepant was studied in a real-life study in 55 patients with chronic migraine who were already receiving onabotulinum toxin A for prophylaxis. Atogepant additionally reduced the number of monthly headache days by 4.53 after 3 months and 8.75 after 6 months of combination treatment, and 45% of patients had at least a 50% reduction in monthly headache days after 3 months of combination treatment. Patients generally tolerated the combination treatment well and no unexpected or new adverse effects of treatment were observed in the study. Atogepant is currently being studied for its long-term safety and efficacy in patients with chronic and episodic migraine (156 weeks of follow-up), its efficacy and safety in abortive treatment of migraine, and studies in the paediatric population.

Atogepant represents a new option for effective preventive treatment with a favourable safety profile for a broad population of patients with both episodic and chronic migraine. Its essential advantage stems from daily administration, which can contribute to improved patient adherence and treatment effectiveness in clinical practice.

Keywords: atogepant, migraine, preventive treatment.

LITERATURA / LITERATURE

1. Ailani J, Lipton RB, Goadsby PJ, et al; ADVANCE Study Group. Atogepant for the Preventive Treatment of Migraine. *N Engl J Med*. 2021; 385(8): 695–706.
2. Pozo-Rosich P, Ailani J, Ashina M, et al. Atogepant for the preventive treatment of chronic migraine (PROGRESS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023; 402(10404): 775–85.
3. Tassorelli C, Nagy K, Pozo-Rosich P, et al. Safety and efficacy of atogepant for the preventive treatment of episodic migraine in adults for whom conventional oral preventive treatments have failed (ELEVATE): a randomised, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol*. 2024; 23(4): 382–92.

NEVROMODULACIJA PRI MIGRENI – NOVI IZZIVI

NEUROMODULATION IN MIGRAINE - NEW CHALLENGES

Gorazd Požlep

POVZETEK

Nevromodulacija predstavlja obetavno terapevtsko možnost za preprečevanje migrene, zlasti pri bolnikih, ki se ne odzivajo na farmakološke pristope. Različne metode, vključno z nevrostimulacijo zatilnega živca (ONS), transkranialno magnetno stimulacijo (TMS), transkranialno stimulacijo z enosmernim tokom (tDCS), stimulacijo vagusa (VNS), transkutano električno stimulacijo (TENS), blokado živcev ter akupunkturo, so pokazale pozitivne rezultate pri zmanjšanju pogostosti in intenzivnosti migrenskih napadov.

Ključne besede: migrena, nefarmakološke metode preprečevanja, nevromodulacija.

UVOD

Migrena je nevrolška motnja, ki pomembno vpliva na kakovost življenja. Farmakološko zdravljenje pogosto ni zadostno, zato nevromodulacijske metode predstavljajo alternativno možnost za preprečevanje migrenskih napadov (1).

Mehanizmi delovanja nevromodulacije

Nevromodulacija deluje preko:

- **Modulacije bolečinskih poti:** električni impulzi vplivajo na centralne in periferne bolečinske mehanizme (2).
- **Zmanjšanja centralne senzitivacije:** zmanjšana hiperekscitabilnost trigeminovaskularnega sistema (3).
- **Spodbujanja inhibitornih mehanizmov:** aktivira endogene analgetične poti, ki zmanjšujejo zaznavanje bolečine (4).

Nevromodulacijske metode

1. Nevrostimulacija zatilnega živca (ONS)

Metoda zmanjšuje pogostost migrenskih napadov pri bolnikih, ki se ne odzivajo na farmakološko zdravljenje (5). Uporablja se pri kronični migreni in tenzijskih glavobolih, kjer zmanjša intenzivnost bolečine (6).

2. Transkranialna magnetna stimulacija (TMS)

TMS s ponavljajočimi se magnetnimi impulzi modulira kortikalno ekscitabilnost, kar zmanjša migrenske simptome (7). Klinične študije kažejo, da je TMS učinkovit pri preprečevanju epizodičnih in kroničnih migren (5).

3. Transkranialna stimulacija z enosmernim tokom (tDCS)

tDCS spreminja ekscitabilnost možganske skorje in zmanjša število migrenskih dni na mesec (8). Kombinacija tDCS in kognitivno-vedenjske terapije povečuje učinkovitost zdravljenja (9).

4. Stimulacija vagusa (VNS)

Neinvazivna stimulacija vagusa zmanjšuje intenzivnost glavobolov in izboljša kakovost spanja (10). Klinične raziskave potrjujejo učinkovitost pri kronični migreni in glavobolu v skupkih (11).

5. Transkutana električna stimulacija živcev (TENS)

TENS zmanjšuje frekvenco tenzijskih glavobolov in izboljšuje prekrvavitev vratnih mišic (12). Uporablja se kot dopolnilna metoda pri obvladovanju kroničnih glavobolov (13).

6. Blokade živcev, vključno z izstopišči trigeminusa

Blokade zatilnega živca in sfenopalatinega ganglija lahko zagotavljajo dolgotrajno olajšanje pri kroničnih glavobolih (14). Uporaba anestetikov in kortikosteroidov zmanjša centralno senzitivizacijo. Blokade izstopišč trigeminusa se uporabljajo pri bolnikih z nevralgijo trigeminusa in kronično migreno, kjer dokazano zmanjšujejo bolečino (15).

7. Akupunktura

Klinične študije kažejo, da akupunktura zmanjša pogostost in intenzivnost migren (16). Učinki akupunkture so primerljivi s farmakološko terapijo, vendar z manj stranskimi učinki (17). Akupunktura vpliva na sproščanje endorfinov in regulacijo živčnega sistema, kar prispeva k lažšanju glavobolov (18).

ZAKLJUČEK

Nevromodulacija predstavlja pomembno dopolnilo farmakološkim pristopom za preprečevanje migrene. Klinične raziskave potrjujejo njeno učinkovitost pri zmanjševanju pogostosti in intenzivnosti glavobolov, zlasti pri bolnikih z težko obvladljivimi oblikami migrene.

SUMMARY

Neuromodulation represents a promising therapeutic option for migraine prevention, especially in patients who do not respond to pharmacological approaches. Various methods, including occipital nerve stimulation (ONS), transcranial magnetic stimulation (TMS), transcranial direct current stimulation (tDCS), vagus nerve stimulation (VNS), transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS), nerve blocks, and acupuncture, have shown positive results in reducing migraine attack frequency and intensity.

Keywords: migraine, neuromodulation, non-pharmacological therapy.

INTRODUCTION

Migraine is a neurological disorder that significantly impacts quality of life. Pharmacological treatment is often insufficient, making neuromodulation methods a promising alternative for the prevention of migraine attacks (1).

Mechanisms of Neuromodulation

Neuromodulation works through:

- **Modulation of pain pathways:** Electrical impulses affect both central and peripheral pain mechanisms (2).
- **Reduction of central sensitization:** It decreases the hyperexcitability of the trigeminovascular system (3).
- **Activation of inhibitory mechanisms:** It stimulates endogenous analgesic pathways, reducing pain perception (4).

Neuromodulation Techniques

1. Occipital Nerve Stimulation (ONS)

This method reduces the frequency of migraine attacks in patients who do not respond to pharmacological treatments (5). It is used for chronic migraine and tension-type headaches, where it helps decrease pain intensity (6).

2. Transcranial Magnetic Stimulation (TMS)

TMS uses repetitive magnetic impulses to modulate cortical excitability, alleviating migraine symptoms (7). Clinical studies have shown that TMS is effective in preventing both episodic and chronic migraines (5).

3. Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS)

tDCS alters cortical excitability and reduces the number of migraine days per month (8). Combining tDCS with cognitive-behavioral therapy further enhances treatment efficacy (9).

4. Vagus Nerve Stimulation (VNS)

Non-invasive vagus nerve stimulation decreases headache intensity and improves sleep quality (10). Clinical research supports its effectiveness in treating chronic migraine and cluster headaches (11).

5. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS)

TENS reduces the frequency of tension-type headaches and improves blood circulation in the neck muscles (12). It is used as an adjunctive method in managing chronic headaches (13).

6. Nerve Blocks, Including Trigeminal Nerve Exits

Blocks of the occipital nerve and sphenopalatine ganglion can provide long-term relief for chronic headaches (14). The use of anesthetics and corticosteroids helps to reduce central sensitization. Blocking trigeminal nerve exits is employed in patients with trigeminal neuralgia and chronic migraine, where it has been proven to alleviate pain (15).

7. Acupuncture

Clinical studies have shown that acupuncture reduces the frequency and intensity of migraines (16). Its effects are comparable to pharmacological therapy but with fewer side effects (17). Acupuncture promotes the release of endorphins and regulates the nervous system, contributing to headache relief (18).

CONCLUSION

Neuromodulation offers an important complement to pharmacological approaches for migraine prevention. Clinical research confirms its effectiveness in reducing the frequency and intensity of headaches, particularly in patients with difficult-to-treat forms of migraine.

LITERATURA / LITERATURE

1. Diener HC, Holle D, Naegel S, et al. Treatment of migraine attacks and prevention of migraine: Guidelines by the German migraine and headache society and the German society of neurology: *Clinical & Translational Neuroscience*, Jan-Jun 2019: 1–40.
2. Weiner RL, Reed KL. Peripheral neurostimulation for control of intractable occipital neuralgia. *Neuromodulation*. 1999 Jul;2(3): 217–21.
3. Saper JR, Dodick DW, Silberstein SD, et al. Occipital nerve stimulation for the treatment of intractable chronic migraine headache: ONSTIM feasibility study. *Cephalalgia*. 2011 Feb; 31(3): 271–85.
4. Chowdhury, D, Datta, D, Mundra, A. Role of greater occipital nerve block in headache disorders: A Narrative Review. *Neurology India*. 2021; 69(Suppl 1): p S228–S56.
5. Chen YF, Bramley G, Unwin G, et al. Occipital nerve stimulation for chronic migraine- a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015 Mar 20; 10(3): e0116786.
6. Schwedt TJ, Dodick DW, Hentz J, et al. Occipital nerve stimulation for chronic headache- long-term safety and efficacy. *Cephalalgia*. 2007 Feb; 27(2): 153–7.
7. Hong P, Liu Y, Wan Y, et al. Transcranial direct current stimulation for migraine: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *CNS Neurosci Ther*. 2022 Jul; 28(7): 992–8.
8. Dasilva AF, Mendonca ME, Zaghi S, et al.. tDCS-induced analgesia and electrical fields in pain-related neural networks in chronic migraine. *Headache*. 2012 Sep; 52(8): 1283–95
9. Peiwei Hong, Yao Liu, Yang Wan, et al. Transcranial direct current stimulation for migraine: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *CNS*. 2022; 28(7): 992–8.
10. Goadsby PJ, de Coo IF, Silver N, et al. Vagus nerve stimulation for migraine and cluster headache: a review of clinical data. *Cephalalgia*. 2018; 38(6): 967–77.
11. Trimboli M, Al-Kaisy A, Andreou AP, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation for the management of refractory primary chronic headaches: A real-world experience. *Cephalalgia*. 2017; 38(7): 1276–85.
12. Johnson M. Transcutaneous electrical nerve stimulation: Mechanisms, clinical application and evidence. *Rev Pain*. 2007 Aug; 1(1): 7–11.
13. Gibson W, Wand BM, Meads C, et al. The role of TENS in the management of chronic headache disorders: a meta-analysis. *J Pain Research*. 2021; 14: 589–602.
14. Inan N, Inan LE, Coşkun Ö, et al. Effectiveness of greater occipital nerve blocks in migraine prophylaxis. *Noro Psikiyatr Ars*. 2016 Mar; 53(1): 45–48.
15. Caputi CA, Firetto V. Therapeutic blockade of the greater occipital and supraorbital nerves in migraine patients. *Headache*. 1998 Jan; 38(1): 56.
16. Linde K, Allais G, Brinkhaus B, et al. Acupuncture for tension-type headache update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr 19; 4: CD007587.
17. Xia R, Linde K, Freilinger T, et al. Acupuncture for the prevention of episodic migraine. *Cochrane Database Syst Rev*. 2025 Feb 11; 2(2): CD015528.

18. Chunay Y, Min Wu, Qin L, et al. *Acupuncture for migraine prophylaxis: A systematic review and meta-regression of randomized controlled trials. Complementary Th in Medicine.* 2024 Nov; Vol 86: 103083–91.

CLUSTER HEADACHE - NEW TREATMENT APPROACHES

GLAVOBOL V SKUPKIH – NOVI PRISTOPI K ZDRAVLJENJU

Hrvoje Budinčević, Anita Marčinko Budinčević, Barbara Čaić

SUMMARY

Cluster headache (CH) is a primary headache, classified as trigeminal autonomic cephalgia, severely impacting patients' quality of life. It is characterized by recurrent, severe, unilateral headaches associated with autonomic symptoms. Epidemiological data indicate that CH affects approximately 0.1% of the general population, with a male-to-female ratio of about 3:1, most commonly occurring in middle age. The pathophysiological mechanisms are still not fully understood. Recent studies show that targeting the trigeminal autonomic reflex by neurostimulation or the neuropeptide calcitonin gene-related peptide (CGRP) might lessen the attack burden. Cluster headache treatments are divided into 1) acute, 2) transitional, and 3) preventive interventions. Acute interventions are based on using oxygen and triptans, transitional interventions are focused on corticosteroids (oral or as suboccipital blocks), and preventive interventions include mostly verapamil. Alternative preventive treatments include lithium and topiramate, and only for episodic cluster headaches, galcanezumab, and noninvasive vagus nerve stimulation.

Keywords: cluster headache, headache, treatment.

POVZETEK

Glavobol v skupkih (GS) je primarni glavobol, ki je razvrščen kot trigeminalna avtonomna cefalgija. GS močno vpliva na kakovost življenja bolnikov. Zanj so značilni ponavljajoči, hudi, enostranski glavoboli, povezani z avtonomnimi simptomi. Epidemiološki podatki kažejo, da GS prizadene približno 0,1 % splošne populacije, pri čemer je razmerje med moškimi in ženskami približno 3:1, najpogosteje pa se pojavi v srednjih letih. Patofiziološki mehanizmi še vedno niso popolnoma znani. Nedavne študije kažejo, da lahko ciljanje na trigeminalni avtonomni refleks z nevrostimulacijo ali ciljanje na peptid, povezan z genom neuropeptida za kalcitonin (CGRP), zmanjša breme napada. Zdravljenje tega glavobola delimo na 1) akutne, 2) prehodne in 3) preventivne načine. Akutno zdravljenje temelji na uporabi kisika in triptanov, prehodno lahko uporabljamo kortikosteroide (peroralno ali v obliki subokcipitalnih blokad), za preventivno zdravljenje pa večinoma uporabljamo verapamil. Alternativna preventivna zdravljenja vključujejo litij in topiramat ter samo za epizodne glavobole galkanezumab in neinvazivno stimulacijo vagusovega živca.

Ključne besede: glavobol, glavobol v skupkih, zdravljenje.

LITERATURE / LITERATURA

1. Petersen AS, Lund N, Goadsby PJ, et al. Recent advances in diagnosing, managing, and understanding the pathophysiology of cluster headache. *Lancet Neurol*. 2024 Jul; 23(7): 712–24.
2. Peng KP, Burish MJ. Management of cluster headache: Treatments and their mechanisms. *Cephalalgia*. 2023 Aug; 43(8): 3331024231196808.
3. May A, Evers S, Goadsby PJ, et al; European Academy of Neurology Task Force. European Academy of Neurology guidelines on the treatment of cluster headache. *Eur J Neurol*. 2023 Oct; 30(10): 2955–79.



NEW TARGETS FOR MIGRAINE TREATMENT NOVE TARČE ZDRAVLJENJA MIGRENE

Vida Demarin, Sandra Morović, Filip Đerke

SUMMARY

Migraine is a disabling and chronic neurovascular headache disorder. Trigeminal vascular activation and release of calcitonin gene-related peptide (CGRP) play a pivotal role in the pathogenesis of migraine. This knowledge has led to the development of CGRP(-receptor) therapies. Yet, a substantial proportion of patients do not respond to these treatments. Therefore, alternative targets for future therapies are warranted (1).

Ongoing advances in migraine research have identified a number of other promising, non-CGRP therapeutic targets. Multiple mechanisms have been identified in the induction and maintenance of migraine symptoms; and this divergent set of targets have highly distinct biological effects. Analyzing some of targets of the metabotropic receptors (pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP), vasoactive intestinal peptide (VIP), amylin, and adrenomedullin), intracellular targets (nitric oxide (NO), phosphodiesterase-3 (PDE3) and -5 (PDE5)) it was found out that these targets were able to induce migraine-like attacks. On the other hand for ion channels like potassium, calcium channels, transient receptor potential (TRP), and acid-sensing ion channels (ASIC) it was not yet possible to elucidate their precise involvement in inducing migraine attacks thus far. (2)

It is an exciting time in migraine research and patient care. There are a number of promising targets that have been identified as migraine regulators and future work will hopefully lead to the next breakthrough drug. (3)

Keywords: future targets beyond CGRP, metabotropic receptors, new treatment targets in migraine, nitric oxide, transient receptor potential (TRP).

POVZETEK

Migrena je onesposablajoča in kronična nevrovaskularna glavobolna motnja. Trigeminalna vaskularna aktivacija in sproščanje peptida, povezanega z genom za kalcitonin (CGRP), imata ključno vlogo pri patogenezi migrene. Te ugotovitve so pripeljale do razvoja zdravljenja z zdravili usmerjena proti CGRP, na ligand kot na receptor. Precejšen delež bolnikov se ne odzove na ta zdravljenje. Zato so upravičeni alternativni cilji za zdravljenje migrene v prihodnosti (1).

Stalni napredek v raziskavah migrene je odkril številne druge obetavne terapevtske tarče, ki niso usmerjene proti CGRP. Pri nastanku in vzdrževanju simptomov migrene je bilo ugotovljenih več mehanizmov. Različne tarče

imajo zelo različne biološke učinke. Analiza nekaterih tarč metabotropnih receptorjev, kot so polipeptid, ki aktivira hipofizno adenilat ciklazo (PACAP), vazoaktivni intestinalni peptid (VIP), amilin in adrenomedulin ter intracelularne tarče: dušikov oksid (NO), fosfoesteraza-3 (PDE3) in -5 (PDE5) je ugotovila, da lahko te tarče povzročijo napade, podobne migreni. Po drugi strani pa za ionske kanale, kot so kalijevi, kalcijevi kanali, prehodni receptorski potencial (TRP) in ionski kanali, ki zaznavajo kislino (ASIC), doslej še ni bilo mogoče razjasniti njihove natančne vpletenosti v povzročanje napadov migrene (2).

Danes se spet soočamo z vznemirljivim časom v raziskovanju migrene, ki prinaša nova zdravljenja bolnikom z migreno. Obstajajo številne obetavne tarče, ki so bile opredeljene kot regulatorji migrene in upajmo, da bo prihodnje delo vodilo do naslednjega uspešnega zdravila (3).

Ključne besede: cilji prihodnosti, ki presegajo CGRP, dušikov oksid, metabotropni receptorji, novi cilji zdravljenja migrene, prehodni receptorski potencial (TRP).

LITERATURE / LITERATURA

1. Bertels Z, Pradhan AAA. *Emerging Treatment Targets for Migraine and Other Headaches. Headache.* 2019; 59: 50–65.
2. Al-Hassany L, Boucherie DM, Creaney H, et al. *Future targets for migraine treatment beyond CGRP. J Headache Pain.* 2023; 24: 76.
3. Chiang, Chia-Chun, Porreca F, Robertson CE, et al. *Potential treatments targets for migraine: emerging options and future prospects. The Lancet Neurology.* 2024; (23)3: 313–24.

SEKCIJA ZA GLAVOBOL - ZDRUŽENJE
NEVROLOGOV PRI SLOVENSKEM
ZDRAVNIŠKEM DRUŠTVU

TRIPTAN ALI/IN GEPANT KOT ZDRAVILO PRVEGA IZBORA ZA AKUTNO
ZDRAVLJENJE MIGRENE / TRIPTAN AND/OR GEPANT AS FIRST-LINE
TREATMENT FOR ACUTE MIGRAINE

GEPANT/MONOKLONSKO PROTITELO KOT ZDRAVILO PRVEGA IZBORA
ZA PREVENTIVNO ZDRAVLJENJE MIGRENE / GEPANT/MONOCLONAL
ANTIBODY AS FIRST-LINE DRUG FOR PREVENTIVE MIGRAINE
TREATMENT

*avtorji: B. Žvan, Marjan Zaletel, G. Požlep
soavtorji: G. Klanjšček, J. Magdič, D. Perko, M. Popit, A. Stepanovič,
B. Rojc, Majda Zaletel, M. Strgar Hladnik*

PRIPOROČILA ZA AKUTNO ZDRAVLJENJE MIGRENE

RECOMMENDATIONS FOR ACUTE MIGRAINE TREATMENT

Marjan Zaletel

POVZETEK

Migrena predstavlja pomembno družbeno breme in povzroča migrensko oviranost. Najpomembnejši razlog za migrensko oviranost so migrenske epizode, ki potekajo z migrenskim glavobolom in bolnika onesposobijo. Zato je pomembno učinkovito prekiniti migrensko epizodo z optimalnim zdravljenjem. Osrednji del zdravljenja predstavljajo zdravila, ki jih dopolnjuje nefarmakološko zdravljenje. Najpomembnejši cilj farmakološkega zdravljenja je prekinitev, zato jih je potrebno uporabiti ob začetku migrenskega glavobola. Zdravila, ki jih uporabljamo v ta namen, razdelimo na enostavne analgetike, nesteroidne analgetike, specifične analgetike in analgetike z antidopaminergično aktivnostjo. Izbor analgetika je odvisen od jakosti migrenske epizode, odzivnosti na že uporabljene analgetike, profila stranskih učinkov, spremljajočih bolezenskih stanj, preferenc bolnika, spremljajočega preventivnega zdravljenja in drugih dejavnikov. Zato akutno zdravljenje migrenske epizode predstavlja zahtevno odločitev, ki je povezana z izkušnjami zdravnika na področju zdravljenja glavobola. Za oporo pri odločitvi je mednarodno združenje za glavobol (IHS) v letu 2024 izdal praktična priporočila (1), ki upoštevajo sodobna spoznanja akutnega zdravljenja. Namenjena so kot praktična in hitra referenca, uporabna v vseh državah in različnih okoljih oskrbe, vključno s primarno oskrbo. Te smernice so zasnovane tako, da nadomestijo lokalne odobritve in predstavljajo instrument za motiviranje ter olajšanje sprememb različnih politik na področju migrene. Predvidevajo standarde, ki bodo služili kot referenca za spodbujanje optimalne oskrbe migrenske epizode. Izbrana soglasna priporočila omogočajo prepoznavanje vprašanj, razvoj priporočil in oblikovanje strateških načrtov. Podrobnosti vsakega kliničnega vprašanja v priporočilih so povezane s priporočili za optimalno in bistveno raven. Priporočila vsebujejo 17 priporočil za vzpostavitev nacionalnih priporočil akutnega zdravljenja migrene.

Pomembna priporočila so zajeta v naslednjih točkah, ki jih podajamo:

- 1) Pri osebah z migreno, ki se ne odzivajo na enostavne ali nesteroidne analgetike, če so ti jemani v ustreznih odmerkih in zgodaj med epizodo, se priporoča prehod na kateri koli razpoložljivi triptan. Pri osebah z migreno in hudimi napadi so lahko triptani učinkovitejši od nesteroidnih protivnetnih zdravil, zato se lahko uporabljajo kot prva linija zdravljenja.
- 2) Če so na voljo le peroralne tablete, se priporoča odmerjanje na dve tableti (sumatriptan 100 mg) pri naslednjem napadu. Dva različna triptana se ne smeta jemati v istem 24-urnem obdobju. Prav tako se triptan ne sme uporabljati v razmaku manj kot 24 ur. Če je odziv še vedno nezadosten, priporočajo prehod na drug način dajanja zdravila ali na drug triptan za naslednji napad. Če so bili trije različni triptani preizkušeni v ustreznih

odmerkih brez zadovoljivega odziva, priporočajo prehod na drugo vrsto akutnega zdravila.

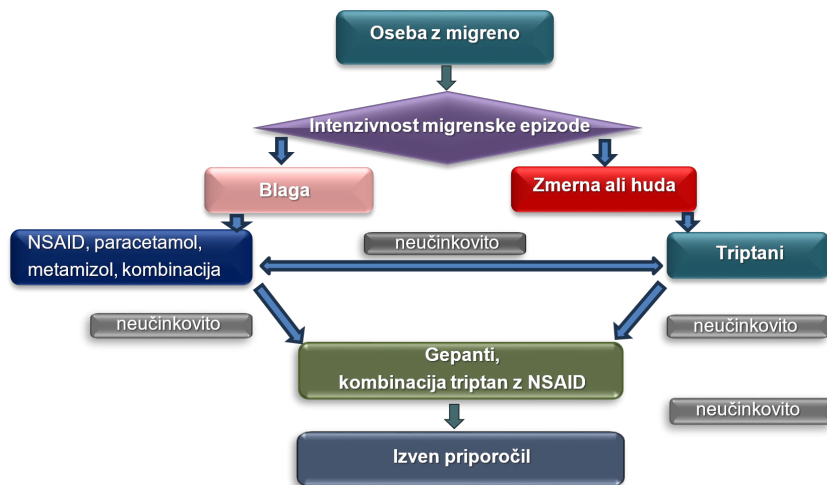
- 3) Če se osebe z migreno ne odzivajo na prvi triptan, ki je bil uporabljen v ustreznih odmerkih, pravilnem načinu dajanja in ob pravem času, v dveh od treh napadov, priporočajo prehod na drug triptan. Ta strategija se lahko ponovi največ trikrat z različnimi triptani, nato pa priporočajo prehod na drugo skupino zdravil.
- 4) Pri osebah z migreno, ki imajo slabost in/ali bruhanje, ki ga ni mogoče obvladati s pravočasnim vnosom zdravila za akutne napade, priporočajo dodajanje antiemetika k enostavnim, nesteroidnim analgetikom. V nekaterih primerih bo pri večkratni uporabi nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID) morda potrebna gastroprotekcija.
- 5) Pri bolnikih z migreno, ki se le delno odzovejo na triptane kot samostojne učinkovine, tudi po optimiziranem zdravljenju s triptani, priporočajo kombinacijo peroralnega sumatriptana (50–100 mg) in peroralnega natrijevega naproksena (550 mg) kot prvo izbiro. Alternativno lahko triptan kombiniramo s katerokoli peroralno formulacijo nesteroidnega protivnetnega zdravila s hitrim sproščanjem.
- 6) Gepanti in lasmiditan so možnosti zdravljenja akutnega napada migrene pri osebah, pri katerih monoterapija s triptanom ali kombinirana terapija ni učinkovita, je le delno učinkovita ali ni dobro prenosljiva. Prav tako so priporočeni pri osebah s kontraindikacijami za uporabo triptanov.
- 7) Bolniki z migreno brez avre naj vzamejo svoje zdravilo, dokler je intenzivnost bolečine še blaga, po možnosti čim prej v fazi glavobola. Bolniki z migreno z avro naj začnejo zdravljenje takoj, ko se začne faza glavobola.
- 8) Čeprav zanesljivi dokazi manjkajo, pri osebah z epizodami, ki trajajo več kot 72 ur (status migrainosus), priporočajo uporabo intramuskularnih ali drugih oblik dajanja nesteroidnih protivnetnih zdravil ali uporabo subkutanega sumatriptana. Dokazi podpirajo dajanje subkutanega dajanja sumatriptana ter parenteralnega dajanja proklorperazina ali metoklopramida za zdravljenje akutnih migrenskih napadov v urgentni ambulanti. Intravenski deksametazon (ki je na seznamu razpoložljivih zdravil WHO) je lahko prav tako možnost zdravljenja.
- 9) Priporočajo omejitev jemanja analgetikov in nesteroidnih protivnetnih zdravil na 2–3 dni na teden in največ 10 dni na mesec. Za kombinacijo analgetikov in triptanov priporočajo omejitev uporabe na največ 2 dni na teden in manj kot 8 dni na mesec. Gepanti niso bili povezani z glavobolom zaradi prekomerne uporabe zdravil, zato lahko postanejo prednostna izbira pri osebah z migreno, ki potrebujejo pogostejšo uporabo akutnih zdravil.
- 10) Pri nosečnicah, pri katerih napadov ni mogoče ustrezno obvladati z nefarmakološkimi pristopi, se lahko paracetamol in triptani uporabljajo previdno v vseh treh trimesečjih nosečnosti. Po potrebi se lahko doda metoklopramid za obvladovanje slabosti ali bruhanja oziroma pri ženskah, pri katerih lajšanje bolečin ni zadostno. Med dojenjem je paracetamol prednostna izbira. Diklofenak, naproksen, triptani in

gepanti se lahko uporabljajo previdno, pri čemer se priporoča prekinitev dojenja za 8–12 ur.

- 11) Pri osebah z migreno, starejših od 65 let, z normalnim delovanjem jeter priporočajo paracetamol kot prvo linijo zdravljenja. Kombinacije paracetamola s kofeinom se lahko uporabljajo, vendar je priporočljivo omejiti vnos zaradi tveganja prekomerne uporabe kofeina, kar lahko povzroči glavobol zaradi prekomerne uporabe zdravil ali odtegnitveni glavobol. Kot drugo linijo zdravljenja priporočajo acetilsalicilno kislino ali nesteroidna protivnetna zdravila, pri čemer je potrebno spremljati morebitne neželene učinke, povezane s krvavitvami v prebavilih, ledvično okvaro in jetrno insuficienco. Pri osebah brez nenadzorovane hipertenzije ali resnih kardiovaskularnih oziroma cerebrovaskularnih bolezni priporočajo uporabo triptanov kot tretjo linijo zdravljenja. Če triptani sami niso učinkoviti, se lahko uporabi kombinacija triptana z nesteroidnim protivnetnim zdravilom. Dodatno zdravljenje z antiemetiki je lahko koristno, vendar je potrebna previdnost zaradi povečanega tveganja za sedacijo in ekstrapiramidne neželene učinke. Pri sicer zdravih osebah z migreno, starejših od 65 let, ki nimajo znanih sočasnih bolezni, ki bi lahko pomembno vplivale na farmakokinetiko zdravil, lahko priporočila sledijo tistim za mlajše starostne skupine, vendar je potrebno natančnejše spremljanje morebitnih neželenih učinkov.
- 12) Pri osebah z akutnim migrenskim napadom, ki imajo v anamnezi možgansko kap, bolezni srca in ožilja ali nenadzorovano hipertenzijo, priporočajo paracetamol kot zdravljenje prve izbire ter nesteroidna protivnetna zdravila kot možnost druge izbire. Uporabo nesteroidnih protivnetnih zdravil je treba omejiti, zlasti ob sočasnem jemanju antitrombotičnih zdravil. Dodatno zdravljenje z antiemetiki je lahko koristno. Razpoložljive triptane je mogoče uporabljati previdno pri osebah, pri katerih so zgoraj navedena stanja pod nadzorom in pri katerih paracetamol ni bil učinkovit.
- 13) Pri ženskah z menstrualno migreno priporočajo NSAID ali triptane kot zdravila prve izbire. V primeru nezadostne učinkovitosti posameznega zdravila se lahko uporabijo kombinacije: triptani z NSAID, triptani z antiemetiki, NSAID z antiemetiki. Če zgoraj navedena zdravila niso učinkovita, pri ženskah z rednimi cikli priporočajo kratkotrajno preventivno zdravljenje z naproksenom ali frovatriptanom, če so na voljo. Če vse navedene možnosti niso učinkovite, se lahko razmisli o hormonskem zdravljenju z neprekinjenim kombiniranim režimom hormonske kontracepcije ali s kontracepcijskimi sredstvi, ki vsebujejo samo progesteron (če so na voljo). Pri ženskah z migreno brez avre in nizkim pragom za začetek rednega preventivnega zdravljenja je ta pristop še posebej priporočljiv.

Zaključimo, da so dosedanja priporočila Sekcije za glavobol, SZD (2) za akutno zdravljenje migrene usklajena s priporočili Mednarodnega združenja za glavobol, ker upoštevajo posamezna priporočila in lahko predstavljajo standard za zdravljenje migrenske epizode v Sloveniji.

Ključne besede: akutno zdravljenje, migrena, priporočila IHS.



Slika 1. Algoritem za akutno zdravljenje migrene

NSAID – nesteroidni antirevmatiki

SUMMARY

Migraine represents a significant social burden and is a leading cause of migraine-related impairment. The primary contributor to this impairment is the frequency of migraine episodes, which can cause severe disability. Therefore, it is crucial to effectively interrupt a migraine episode through optimal treatment strategies. The foundation of treatment includes pharmacological interventions, complemented by non-pharmacological approaches. The main goal of pharmacological treatment is to achieve interruption at the onset of a migraine headache. Medications for this purpose are categorized into simple analgesics, non-steroidal analgesics, specific analgesics, and analgesics with antidopaminergic properties. The choice of analgesics depends on various factors, including the severity of the migraine episode, previous responses to analgesics, side effect profiles, coexisting medical conditions, patient preferences, concurrent preventive treatments and others. Consequently, the acute management of migraine episodes requires a complex decision-making process, significantly influenced by the physician's expertise in headache management. To aid this decision-making, practical recommendations from the International Headache Society were published in 2024, reflecting contemporary insights into acute treatment (1). These guidelines serve as a practical and rapid reference applicable across diverse healthcare settings, including primary care, and are designed to supersede local protocols while enhancing migraine management policies. They establish standards to guide optimal care for migraine episodes, enabling the identification of challenges,

the development of actionable recommendations, and the formulation of strategic plans.

Each clinical question within the recommendations is linked to optimal and essential care levels, encompassing 17 specific recommendations for establishing national guidelines for acute migraine treatment.

Key recommendations include following:

- 1) For individuals with migraine who do not respond to simple or non-steroidal analgesics taken in appropriate doses early in the episode, transitioning to any available triptan is advised. In cases of severe migraine attacks, triptans may demonstrate greater efficacy than non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) and can be utilized as first-line treatment.
- 2) If only oral tablets are accessible, a dosage of two tablets (sumatriptan 100 mg) is recommended for subsequent attacks. It is advised against taking two different triptans within the same 24-hour period, as well as using a triptan within less than 24 hours. If the response remains inadequate, switching to an alternative route of administration or another triptan is recommended for the next attack. Should three different triptans be tested without satisfactory response, transitioning to another class of acute medication is warranted.
- 3) If individuals with migraine do not respond to the first triptan used in appropriate doses, correct administration, and at the right time, in two out of three attacks, switching to another triptan is recommended. This strategy may be repeated up to three times with different triptans, after which switching to another medication class is advised.
- 4) For individuals experiencing nausea and/or vomiting that cannot be managed with timely administration of acute medication, adding an antiemetic to simple or non-steroidal analgesics is recommended. Gastroprotection may be necessary with repeated NSAID use.
- 5) For patients who only partially respond to triptans, a combination of oral sumatriptan (50–100 mg) and oral sodium naproxen (550 mg) is recommended as the first choice. Alternatively, a triptan can be combined with any rapidly released oral formulation of an NSAID.
- 6) Gepants and lasmiditan are viable treatment options for acute migraine attacks in individuals for whom monotherapy with triptans or combination therapy is ineffective, only partially effective, or poorly tolerated. They are also recommended for individuals with contraindications to triptan use.
- 7) Patients with migraine without aura should initiate medication while pain intensity is still mild, preferably as soon as possible in the headache phase. Conversely, patients with migraine with aura should commence treatment at the onset of the headache phase.
- 8) Although reliable evidence is limited, for individuals with attacks lasting over 72 hours (status migrainous), the use of intramuscular or alternative forms of NSAID administration or subcutaneous sumatriptan is recommended. Evidence supports the use of subcutaneous sumatriptan

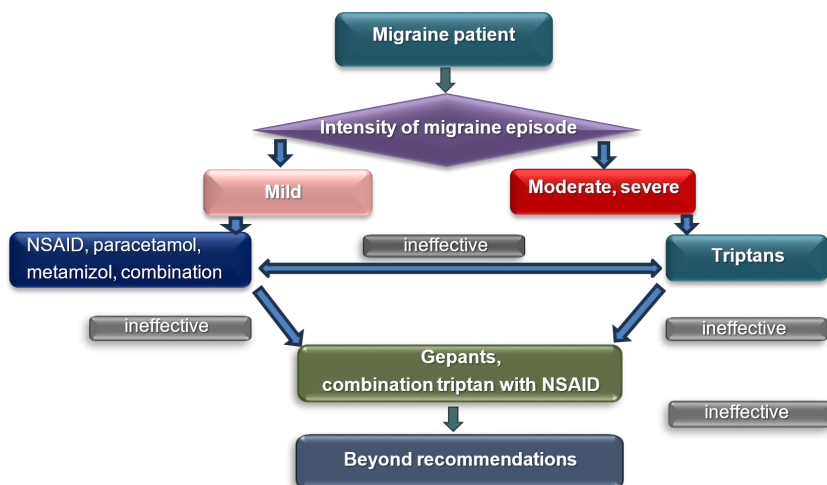
and parenteral prochlorperazine or metoclopramide for treating acute migraine attacks in emergency settings. Intravenous dexamethasone may also be considered as a treatment option.

- 9) It is advisable to limit the use of analgesics and NSAIDs to 2–3 days per week and a maximum of 10 days per month. For combinations of analgesics and triptans, usage should be restricted to a maximum of 2 days per week and fewer than 8 days per month. Gepants have not been associated with medication overuse headaches, making them a preferred choice for individuals requiring more frequent acute medication use.
- 10) In pregnant women, when attacks cannot be adequately managed with non-pharmacological approaches, paracetamol and triptans may be used cautiously throughout all trimesters. If necessary, metoclopramide can be added to manage nausea or vomiting, or in cases where pain relief is insufficient. During breastfeeding, paracetamol is the preferred option, while diclofenac, naproxen, triptans, and gepants can be used cautiously, with a recommendation to interrupt breastfeeding for 8–12 hours.
- 11) For individuals over 65 with normal liver function, paracetamol is recommended as the first-line treatment. Combinations of paracetamol with caffeine may be utilized, but intake should be limited due to the risk of caffeine overuse leading to medication overuse headaches or withdrawal headaches. As a second-line treatment, acetylsalicylic acid or NSAIDs are recommended, with monitoring for potential side effects related to gastrointestinal bleeding, kidney impairment, and liver failure. For individuals without uncontrolled hypertension or serious cardiovascular or cerebrovascular diseases, triptans are recommended as a third-line treatment. If triptans alone are ineffective, a combination of triptan with an NSAID may be employed. Additional treatment with antiemetics may be beneficial, but caution is warranted due to the increased risk of sedation and extrapyramidal side effects. For otherwise healthy individuals over 65 without significant comorbidities affecting medication pharmacokinetics, recommendations may align with those for younger populations, albeit with closer monitoring for potential side effects.
- 12) For individuals experiencing acute migraine attacks with a history of stroke, cardiovascular disease, or uncontrolled hypertension, paracetamol is recommended as the first-choice treatment, with NSAID as a second-choice option. The use of NSAID should be limited, particularly when taken concurrently with antithrombotic medications. Additional treatment with antiemetics may be beneficial. Available triptans can be used cautiously in individuals whose conditions are well-controlled and for whom paracetamol has proven ineffective.
- 13) For women with menstrual migraine, NSAID or triptans are recommended as first-choice medications. In cases of insufficient efficacy from a single medication, combinations may be employed: triptans with NSAID, triptans with antiemetics, or NSAID with antiemetics. If these medications are ineffective, short-term preventive treatment with naproxen or

frovatriptan is recommended for women with regular cycles. If all mentioned options fail, hormonal treatment with a continuous combined regimen of hormonal contraception or contraceptives containing only progesterone may be considered, particularly for women with migraine without aura and a low threshold for initiating regular preventive treatment.

In conclusion, the existing recommendations from the Headache Society at the Slovenian Medical Association for the acute treatment of migraine (2) align with the guidelines of the International Headache Society, as they incorporate individual recommendations and can serve as a standard for migraine episode management in Slovenia.

Keywords: acute treatment, HIS recommendations, migraine.



Picture 1. Algorithm for acute migraine treatment

NSAID - non-steroidal anti-inflammatory drugs

LITERATURA / LITERATURE

1. Puledda F, Sacco S, Diener HC, et al. International Headache Society global practice recommendations for the acute pharmacological treatment of migraine. *Cephalalgia*. 2024 Aug; 44(8): 3331024241252666.
2. Zaletel M, Zvan B, Zupan M et al. Predlog algoritma za zdravljenje migrenskih epizod = Proposal for an algorithm for the treatment of migraine episodes. In: Zvan B, Zaletel M, Zupan M, editors. *Migrena 2023: zbornik poglavij strokovnega srečanja in učbenik za zdravnike, zdravstvene delavce in študente Medicinske in Zdravstvene fakultete*. Ljubljana: Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni; 2023. p. 143–55.

PRIPOROČILA ZA PREVENTIVNO ZDRAVLJENJE MIGRENE

RECOMMENDATIONS FOR PREVENTIVE TREATMENT OF MIGRAINE

Bojana Žvan

POVZETEK

Slovenska priporočila za preventivno zdravljenje migrene temeljijo pretežno na priporočilih Mednarodnega združenja za glavobol (IHS – International Headache Society) (1), kjer so upoštevane razpoložljive smernice za zdravljenje migrene in soglasja strokovnjakov. V tabeli 1 so navedena vsa zdravila, ki jih uporabljamo za preventivno zdravljenje migrene (2, 3).

V smernicah bomo podali priporočila na osnovi kliničnih vprašanj od 1–16:

- 1) Katere osebe z migreno so kandidati za preventivno farmakološko zdravljenje?
 - ✓ Štiri ali več mesečnih dni glavobola;
 - ✓ Migrena vpliva na osebno, družbeno in poklicno življenje;
 - ✓ Optimizirano akutno zdravljenje migrene je neučinkovito;
 - ✓ Pogosta uporaba akutnih zdravil.
- 2) Kdaj naj se učinkovitost preventivnega zdravljenja migrene ocenjuje?
 - ✓ Najmanj tri mesece za zdravila za injiciranje, ki se aplicirajo mesečno in najmanj šest mesecev za zdravila, ki se injicirajo četrtno.
- 3) Ali bi morali upoštevati alternativne možnosti zdravljenja, če je začetno zdravilo za preprečevanje migrene neučinkovito oziroma, če ga bolniki ne prenašajo?
 - ✓ Priporočamo prehod na drug razred zdravil.
 - ✓ Pri posameznikih z več neuspešnimi zdravljenji z zdravili, je možen prehod na različno preventivno zdravljenje v istem terapevtskem razredu ali prehod na zdravila, kot je npr. onabotulinumtoksin A, monoklonska protitelesa (mPt) proti CGRP in gepanti.
- 4) Ali je za preprečevanje migrene primerno uporabiti kombinirano zdravljenje z dvema zdraviloma, če je zdravilo za preprečevanje migrene neučinkovito?
 - ✓ Kombinirano zdravljenje z dvema preventivnima zdraviloma pri osebah, ki nimajo dovolj koristi od nobene monoterapije ali, če kombinacija dveh zdravil predstavlja prednost pri obvladovanju sočasne bolezni.
 - ✓ Zdravila, ki ciljajo na CGRP in onabotulinumtoxinA imajo zelo malo ali so brez interakcij med zdravili, zato ga je enostavno kombinirati z oralnimi preventivnimi zdravili.
- 5) Kako dolgo naj bi nadaljevali s preventivnim zdravljenjem migrene, kadar je le to učinkovito?
 - ✓ Vsaj šest mesecev za zdravila za peroralno uporabo;
 - ✓ Vsaj 12 mesecev za neoralno zdravljenje, preden razmislimo o prekinitvi;

- ✓ Za osebe s kronično migreno je treba upoštevati daljše obdobje zdravljenja.
 - ✓ Za prekinitev zdravljenja mora pacient imeti manj kot štirih mesečne migrenske dneve v obdobju treh zaporednih mesecev ali glede na bolnikovo zadovoljstvo z zmanjšanjem bremena bolezni.
- 6) Kakšna so merila za oceno preventivnega zdravljenja, ali je zdravljenje učinkovito?
- ✓ ≥ 50 % zmanjšanje števila mesečnih dni migrene ali dni z zmernim do hudim glavoboloma, ki temelji na uporabi dnevnika glavobola;
 - ✓ Klinično pomembno subjektivno izboljšanje, glede na poročanje osebe z migreno;
 - ✓ Klinično pomembno izboljšanje na osnovi rezultatov vprašalnikov MIDAS ali HIT-6;
 - ✓ Za osebe s kronično migreno, ki niso dosegle ≥ 50 -odstotnega zmanjšanja mesečnega števila dni migrene ali dni z zmernimi do hudimi glavoboli z več preventivnimi zdravili (vključno s peroralnimi zdravili, onabotulinumtoksinom A in zdravili, ki ciljajo na CGRP), vendar z ≥ 30 -odstotnim zmanjšanjem mesečnega števila dni migrene ali dni z zmernimi do hudimi glavoboli je sprejemljivo nadaljevanje zdravljenja po treh mesecih
- 7) Kakšna so merila za ponovni pričetek preventivnega zdravljenja pri osebah, ki so prekinile preventivno zdravljenje migrene po uspešnem obdobju?
- ✓ Osebe naj počakajo z zdravljenjem vsaj en mesec, preden razmislimo o ponovnem pričetku zdravljenja, če še vedno izpolnjujejo merila za preprečevanje migrene;
 - ✓ Spremljanje frekvence glavobolov z dnevnikom glavobola ali mesečnim koledarjem tudi po prekinitvi zdravljenja.
- 8) Ali bi pri izbiri zdravila za preventivno zdravljenje migrene morali upoštevati prisotnost sočasnih bolezni?
- ✓ Prva možnost zdravljenja mora biti vedno specifično zdravilo za migreno.
 - ✓ Pri posameznikih z migreno in komorbidnimi stanji, je možna uporaba zdravil, ki koristijo tako za zdravljenje migrene kot sočasnim komorbidnostim. To še posebej velja za oralno preventivo zdravljenje.
- 9) Katero preventivno zdravilo je priporočljivo za ljudi s kronično migreno?
- ✓ Atogepant, erenumab, eptinezumab, fremanezumab, galcanezumab, onabotulinumtoksin A in topiramat;
 - ✓ Opozoriti je treba, da se je topiramatu treba izogibati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.
- 10) Če zdravljenje z monoklonskim protitelesom (mPt) proti CGRP ni učinkovito, je koristna menjava z drugim mPt proti-CGRP?
- ✓ Prehod na drugo proti-CGRP mPt pri osebah, ki nimajo druge terapevtske možnosti med drugimi preventivnimi zdravili proti migreni zaradi kontraindikacij oz težav s prenašanjem zdravila.

- 11) Katere so preventivne možnosti za osebe z migreno, ki se pozitivno odzivajo na mPt proti CGRP, vendar imajo še vedno klinično pomembno rezidualno breme migrene?
- ✓ Dodamo tradicionalno oralno preventivno zdravilo;
 - ✓ Če ima oseba kronično migreno, dodamo onabotulinumtoksinA.
- 12) Ali ima blokada velikega okcipitalnega živca mesto pri preprečevanju migrene?
- ✓ Blokada z lokalnimi anestetiki in z ali brez kortikosteroidov, ima omejeno učinkovitost glede na dokaze, lahko pa predstavlja možnost za preprečevanje migrene.
- 13) Katera zdravila za preprečevanje migrene predlagamo pri otrocih in mladostniki?
- ✓ Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta ali flunarizin v odmerkih prilagojenih telesni teži, čeprav so dokazi o učinkovitosti omejeni;
 - ✓ V primeru neučinkovitosti so možne alternative nizki odmerki topiramata ali amitriptilin.
- 14) Katera zdravila za preprečevanje migrene se lahko uporablja med nosečnostjo in dojenjem?
- Nosečnost:*
- ✓ Nefarmakološko zdravljenje ali blokada perifernih živcev;
 - ✓ Če je nefarmakološko zdravljenje neučinkovito, predlagamo propranolol ali amitriptilin, po uravnoteženju tveganj in koristi ter poročanje osebe o morebitnih sekundarnih učinkih in povezanih tveganjih;
 - ✓ Propranolol je treba opustiti v zadnjem delu tretjega tromesečja v izogib tveganja za neželene dogodke za plod in novorojenčka;
 - ✓ Za ženske s kronično migreno priporočamo onabotulinumtoksinA, glede na omejene sistemske učinke;
 - ✓ Priporočamo izogibanje valproatu in topiramatu zaradi teratogenih učinkov;
 - ✓ Kandesartanu in lizinoprilu se je treba izogibati zaradi tveganja za poškodbe in malformacije ploda;
- Dojenje:*
- ✓ Prvi izbor preventivnega zdravljenja je nefarmakološko zdravljenje ali periferne živčne blokade;
 - ✓ Če nefarmakološko zdravljenje ni učinkovito, predlagamo propranolol ali amitriptilin ob obvestilu bolnice o možnih sekundarnih učinkih in tveganjih, oz. onabotulinumtoksinA za osebe s kronična migrena;
 - ✓ Kandesartan se lahko uporablja s previdnostjo. Lizinoprilu se je treba izogibati;
 - ✓ mPt proti CGRP, lahko uporabljamo previdno vsaj dva tedna po porodu.
- 15) Katera zdravila za preprečevanje migrene se lahko uporablja pri osebah z migreno starejših od 65 let?
- ✓ Izberemo zdravilo glede na oceno komorbidnosti in prilagodimo odmerke za vsa zdravljenja.

- ✓ Priporočamo skrbno klinično spremljanje, ki omogoča zgodnje odkrivanje neželenih učinkov, kot tudi morebitne potrebe po spremembi poteka zdravljenja.
 - ✓ Nekatera zdravila, ki zavirajo CGRP, pri populaciji starosti do 80 let niso pokazala varnostnih težav, zato lahko predstavljajo možnost preventivnega zdravljenja migrene.
 - ✓ Za ljudi s kronično migreno lahko onabotulinumtoksinA predstavlja opcijo, ker nima sistemskega učinka.
- 16) Kaj priporočamo osebam z migreno in čezmerno uporabo zdravil?
- ✓ Zmanjšanje vnosa čezmerne uporabe zdravil sočasno z začetkom preventivnega zdravljenja;
 - ✓ Zmanjšanje vnosa čezmerne uporabe zdravil po začetku preventivnega zdravljenja;
 - ✓ Prekinitev čezmerne uporabe zdravil, čemur sledi začetek preventivnega zdravljenja.
 - ✓ Izбира preventivnega zdravljenja mora temeljiti na dokazih o terapevtski učinkovitosti, glede na bolnikovo anamnezo in sočasne bolezni.
 - ✓ Monoklonska protitelesa, usmerjena proti CGRP, topiramat in onabotulinumtoksinA so se izkazali za učinkovite ne glede na prisotnost čezmerne uporabe zdravil. Zato pri osebah, ki uvajajo takšno zdravljenje, takojšnji umik ali zmanjšanje čezmerne uporabe zdravil morda ni potrebna.
 - ✓ Pri posameznikih, ki čezmerno uporabljajo opioide ali barbiturate, bo za varno in uspešno opustitev zdravil morda potrebna hospitalizacija.

SKLEPI

Cilj preventivnega zdravljenja migrene je dvigniti merila pri preprečevanju in obvladovanju migrene ter spodbudil klinike, ponudnike zdravstvenega varstva in bolnike, da si prizadevajo za najboljše možne rezultate s preventivnimi zdravljenji migrene. Čeprav se zmanjšanje števila dni z migreno ali glavobolov pogosto šteje za uspeh, je cilj nenehno izboljševanje, ki si prizadeva za idealne in ne le sprejemljive rezultate. Spodbuja premik k postavljanju ambicioznih ciljev v resnični klinični praksi doseči popolno prekinitev migrene. Ta pristop spodbuja nenehno ponovno ocenjevanje in inovacije v strategijah zdravljenja, s ciljem doseči najboljšo oskrbo in podporo. Kliniki se moramo zavezati, da moramo preseči sedanje konvencionalne cilje in preoblikovati obvladovanje migrene tako, da bodo bolniki pridobili ne le olajšanje, ampak tudi priložnost za bolj izpolnjujoče življenje brez migrene z možnostjo vpliva na družbo kot celoto (3).

Ključne besede: Mednarodno združenje za glavobole, migrena, priporočila, preventivno zdravljenje.

Tabela 1. Zdravila, ki jih mednarodne smernice priporočajo za preventivno zdravljenje migrene (2023) (2)

Vrsta zdravila	Razpoložljiva formulacija in odmerek	Priporočljiv odmerek
Antiepileptiki		
Valprojska kislina*	Oralna tekočina: 300 mg/ml; Tableta: 300 mg in 500 mg;	Oralno 400–2000 mg /dan
Topiramat*		Oralno 25–200 mg /dan
Lamotrigin	Tableta: 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg; Tableta (žvečljiva, disperzibilna): 2 mg, 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg	Oralno 25–200 mg /dan
Beta-blokatorji		
Metoprolol		Oralno 25–200 mg /dan
Propranolol	Tableta: 20 mg, 40 mg (hidroklorid)	Oralno 120–240 mg /dan
Atenolol		Oralno 50–200 mg /dan
Bisoprolol	Tableta: 1.25 mg; 5 mg	Oralno 5 mg /dan
Nadolol		Oralno 40–160 mg /dan
Zaviralci angiotenzinskih receptorjev/zaviralci ACE		
Kandesartan		Oralno 8–16 mg /dan, lahko do 32 mg
Lisinopril		Oralno 10–20 mg /dan
Blokatorji kalcijevih kanalov		
Flunarizin	V Sloveniji ni na voljo	Oralno 5–10 mg /dan
Antagonisti serotonina		
Pizotifen	V Sloveniji ni na voljo	Oralno 0,5–4,5 mg /dan
Antidepresivi		
Amitriptilin	Tableta: 10 mg, 25 mg – na voljo v Sloveniji	Oralno 25–150 mg /dan
Venlafaksin		Oralno 37,5–300 mg /dan
Monoklonska protitelesa proti CGRP		
Erenumab		S.c. injekcija 70–140 mg mesečno
Frenanezumab		S.c. injekcija 225 mg mesečno S.c. injekcija 675 mg četrtletno
Galkanezumab		S.c. injekcija 240 udarni odmerek, sledi 120 mg mesečno
Eptinezumab		I.v. infuzija 100–300 mg četrtletno
OnabotulinumtoksinA		
		tramuskularna injekcija 155–195U četrtletno
Lokalni anestetiki		
Lidokain	Injekcija 1 %; 2 % (hidroklorid) viala	Lokalna i.m. injekcija 1–2 %
Bupivakain	Injekcija 0,25 %; 0,5 % (hidroklorid) viala	Lokalna i.m. injekcija 0,5 %
Steroidi		
Metilprednizolon		Lokalna i.m. injekcija 40–80 mg
Deksametazon		I.v. ali i.m. injekcija 4–8 mg
Gepanti		
Rimegepant		Oralno (disperzibilna tableta) 75 mg vsak drugi dan
Atogepant		Oralno 10 mg, 30 mg 2x /dan; 60 mg /dan

s.c. – subkutano; i.v. – intravensko, i.m. – intramuskularno

*Po mnenju Evropske agencije za zdravila se je treba tem zdravilom izogibati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo zelo učinkovite kontracepcije.



Slika 1. Algoritem za preventivno zdravljenje migrene

GČZ – Glavobol zaradi čezmerne rabe zdravil; mPt – monoklonsko protitelo; CGRP – peptid povezan z genom za kalcitonin; tMS – transkraniialna magnetna stimulacija; TENS – transkutana elektrostimulacija

SUMMARY

Slovenian recommendations for the preventive treatment of migraine are based mainly on the recommendations of the International Headache Society (IHS) (1), which take into account available migraine treatment guidelines and expert consensus.

The guidelines will provide recommendations based on clinical questions from 1–16:

- 1) Which individuals with migraine are candidates for preventive pharmacologic treatment?
 - ✓ Four or more headache days per month;
 - ✓ Migraine has an impact on personal, social, and professional life;
 - ✓ Optimized acute migraine treatment is ineffective;
 - ✓ Frequent use of acute medications.
- 2) When should the effectiveness of a migraine preventive treatment be assessed?
 - ✓ Evaluation the effectiveness after three months at the target dose (minimum of three months for injectable drugs taken on a monthly basis, and a minimum of six months for injectable drugs administered quarterly).
- 3) If an initial migraine preventive drug is ineffective or not well tolerated, should alternative drug options be considered?
 - ✓ We suggest switching to a different class of medication. In individuals with multiple drug failures, further option may be switching to different preventive treatment in the same therapeutic class or to drugs such as

onabotulinumtoxinA, monoclonal antibodies (mAbs) targeting CGRP and gepants,

- 4) If a migraine preventive drug is ineffective, is it appropriate to use a combination therapy with two migraine preventive drugs?
 - ✓ Combination therapy with two migraine preventive agents in individuals who do not have enough benefit from any single migraine preventive treatment, or if the combination of two agents represents an advantage on the management of comorbidities;
 - ✓ Drugs targeting the CGRP pathway and onabotulinumtoxinA have very low or absent drug-to-drug interactions and they can therefore be easily combined with oral preventive treatment.
- 5) How long should effective migraine prevention be continued?
 - ✓ For at least six months for oral drugs and 12 months for non-oral treatments before considering discontinuation.
 - ✓ For people with chronic migraine, longer treatment periods should be considered.
 - ✓ The decision to stop a migraine preventive drug should be based on having less than four monthly migraine days over a period of three consecutive months or based on the patient's satisfaction with the reduction of disease burden achieved.
- 6) What are the success criteria to rate preventive therapy as effective?
 - ✓ A $\geq 50\%$ decrease in monthly migraine days or moderate-to-severe headache days, optimally based on the use of a headache diary;
 - ✓ A clinically meaningful subjective improvement as reported by the subject;
 - ✓ A clinically meaningful improvement in MIDAS or HIT-6 questionnaire scores.
 - ✓ For subjects with chronic migraine who have not achieved a $\geq 50\%$ decrease in monthly migraine days or moderate-to-severe headache days with multiple preventive options (including oral drugs, onabotulinumtoxinA and drugs targeting the CGRP pathway) a $\geq 30\%$ decrease in monthly migraine days or moderate-to-severe headache days is acceptable for treatment continuation beyond three months.
- 7) In individuals who have discontinued a migraine preventive after a successful period, what are the criteria for restarting preventive treatment?
 - ✓ We suggest waiting at least one month before considering restarting treatment, provided they still satisfy the criteria for prevention.
 - ✓ Monitoring of headache frequency with a headache diary or a monthly calendar is recommended after stopping a migraine preventive treatment.
- 8) Should the choice of migraine preventive drugs be determined by the presence of comorbidities?
 - ✓ The first treatment option should always be a migraine-specific drug;
 - ✓ In individuals with migraine and an ongoing comorbid condition, it is possible to use agents that can provide benefit on both the migraine

and the existing comorbidity. This applies specifically to oral preventive treatments.

- 9) Which preventive medication is suggested for people with chronic migraine?
- ✓ We suggest atogepant, erenumab, eptinezumab, fremanezumab, galcanezumab, onabotulinumtoxinA and topiramate for people with chronic migraine.
 - ✓ Topiramate should be avoided during pregnancy and in women of childbearing age who are not using highly effective contraception methods.
- 10) If a mAbs targeting the CGRP pathway is not effective, is it beneficial to switch to another anti-CGRP monoclonal antibody?
- ✓ We suggest switching to another anti-CGRP mAb in individuals who have no other viable therapeutic options among other migraine preventive drug classes due to ineffectiveness, contraindications or tolerability issues.
- 11) What are the possible preventive options for people with migraine who have a positive response to a mAbs targeting the CGRP pathway, but still have a clinically meaningful residual migraine burden?
- ✓ We suggest adding a traditional oral preventive drug or, if the person has chronic migraine, onabotulinumtoxinA.
- 12) Do greater occipital nerve blocks have a place in migraine prevention?
- ✓ Greater occipital nerve blocks with local anesthetics, with or without corticosteroids, have limited evidence of efficacy, but may represent an option for migraine prevention;
 - ✓ They can be used in pregnant women.
- 13) What are the suggested drugs for migraine prevention in children and adolescents?
- ✓ Beta-blockers or flunarizine, at doses adapted to body weight, can be used, although evidence of efficacy is very limited;
 - ✓ In case of ineffectiveness, low dose topiramate or amitriptyline represent possible alternatives.
- 14) Which migraine preventive drugs can be used during pregnancy and lactation?
- Pregnancy:*
- ✓ We suggest non-pharmacologic treatments or peripheral nerve blocks as first line options in pregnant or breastfeeding women;
 - ✓ If non-pharmacological treatment is not possible or effective, we suggest propranolol or amitriptyline, after balancing risks and benefits and informing the person on potential secondary effects and associated risks. Propranolol should be discontinued in the last part of the third trimester to avoid the risk of adverse events to the fetus and neonate;
 - ✓ For women with chronic migraine, onabotulinumtoxinA, may represent an option after balancing risks and benefits given the limited systemic effects;

- ✓ We strongly recommend avoiding valproate and topiramate during pregnancy due to their teratogenic effects;
- ✓ Similarly, candesartan and lisinopril should be avoided during pregnancy because of the risk of harm and malformation to the fetus.

Breastfeeding:

- ✓ Non pharmacologic treatment or peripheral nerve blocks should be considered first line;
- ✓ If non-pharmacologic treatment is not possible or effective, we suggest propranolol or amitriptyline, after informing the individuals of the potential secondary effects and associated risks, or onabotulinumtoxinA for people with chronic migraine;
- ✓ Candesartan can be used with caution. Lisinopril should be avoided;
- ✓ mAbs targeting CGRP can be used with caution after at least two weeks postpartum.

15) Which migraine preventive drugs can be used in people with migraine over 65 years of age?

- ✓ We suggest selecting the drug after considering possible comorbidities and the needs of dose adjustments, for all treatments;
- ✓ We suggest careful clinical monitoring to allow for early detection of adverse effects, as well as the potential need to modify the course of treatment;
- ✓ Some drugs targeting the CGRP pathway have been tested in populations up to 80 years old without safety issues and can therefore represent an option;
- ✓ For people with chronic migraine, onabotulinumtoxinA may represent an option given the limited, if any, systemic effect.

16) What is the recommended approach to people with migraine and medication overuse?

- ✓ Reduced intake of overused drug(s) simultaneous with the initiation of preventive treatment;
- ✓ Reduced intake of overused drug(s) followed by initiation of preventive treatment;
- ✓ Interruption of overused drug(s) followed by initiation of preventive treatment.
- ✓ The selection of the preventive treatment must be based on evidence of therapeutic efficacy, patient history and comorbidities.
- ✓ mAbs targeting the CGRP pathway, topiramate and onabotulinumtoxinA have proven effective regardless of the presence of medication overuse, therefore the immediate withdrawal or reduction of the overused drug might not be necessary in subjects who are initiating such a treatment.
- ✓ Individuals overusing opioids or barbiturate containing drugs may require hospitalization to manage drug discontinuation safely and successfully.

CONCLUSIONS

The goal of preventive migraine treatment is to raise the bar in migraine prevention and management and to encourage clinicians, healthcare providers, and patients to strive for the best possible outcomes with preventive migraine treatments. Although a reduction in the number of migraine days or headaches is often considered success, the goal is continuous improvement, striving for ideal rather than just acceptable outcomes. It encourages a shift towards setting ambitious goals in real-world clinical practice to achieve complete cessation of migraine. This approach encourages ongoing reassessment and innovation in treatment strategies, with the goal of achieving the best possible care and support. As clinicians, we must commit to going beyond current conventional goals and transforming migraine management so that patients gain not only relief but also the opportunity for a more fulfilling migraine-free life with the potential to impact society as a whole (3).

Keywords: International Headache Society, migraine, preventative treatments, recommendations.

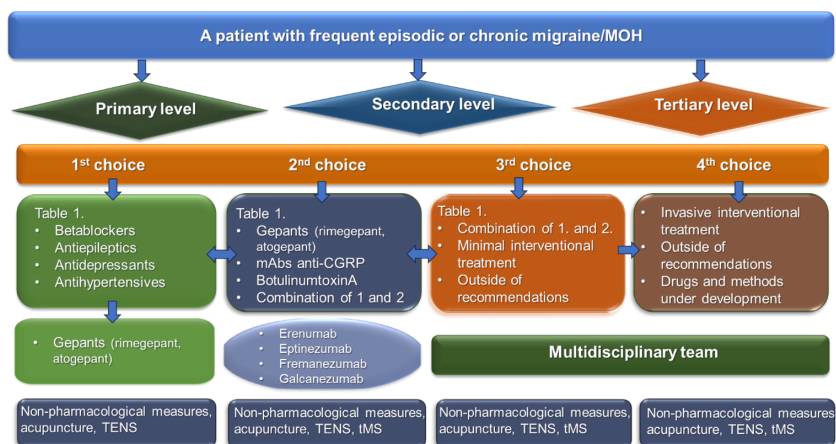
Table 1. Drugs recommended for the preventive treatment of migraine by international guidelines, (2023) (2)

Drug type	Available formulation and dose	Recommended formulation and dose
Antiepileptics		
Valproic acid*	Oral liquid: 300 mg/ml; Tablet: 300 mg and 500 mg	Oral 400–2000 mg /day
Topiramate*		Oral 25–200 mg /day
Lamotrigine	Tablet: 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg; Tablet (chewable, dispersible): 2 mg, 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg	Oral 25–200 mg /day
Beta-blockers		
Metoprolol		Oral 25–200 mg /day
Propranolol	Tablet: 20 mg, 40 mg (hydrochloride)	Oral 120–240 mg /day
Atenolol		Oral 50–200 mg /day
Bisoprolol	Tablet: 1.25 mg; 5 mg	Oral 5 mg /day
Nadolol		Oral 40–160 mg /day
Angiotensin Receptor Blockers/ACE inhibitors		
Candesartan		Oral 8–16 mg /day
Lisinopril		Oral 10–20 mg /day
Calcium Channel Blockers		
Flunarizine	Not available in Slovenia	Oral 5–10 mg /day
Serotonin antagonists		
Pizotifen	Not available in Slovenia	Oral 0.5–4.5 mg /day
Antidepressants		
Amitriptyline	Tablet: 10 mg, 25 mg	Oral 25–150 mg /day
Venlafaxine		Oral 37.5–300 mg /day
Monoclonal antibodies anti-CGRP pathway		
Erenumab		S.c. injection 70–140 mg /month
Frenanezumab		S.c. injection 225 mg /month S.c. injection 675 mg quarterly

Galcanezumab		S.c. injection 240 loading dose, followed by 120 mg /month
Eptinezumab		I.v. infusion 100–300 mg quarterly
OnabotulinumtoxinA		tramuskularna injection 155–195U quarterly
Local anesthetics		
Lidocaine	Injection 1%; 2% (hydrochloride) in vial	Local i.m. injection 1–2%
Bupivakain	Injection 0.25%; 0.5% (hydrochloride) in vial	Local i.m. injection 0.5%
Steroids		
Methylprednisolone		Local i.m. injection 40–80 mg
Dexamethasone		I.v. ali i.m. injection 4–8 mg
Gepants		
Rimegepant		Oral (dispersible tablet) 75 mg every other day
Atogepant		Oral 10mg, 30 mg 2x /day; 60 mg /day

s.c. – subcutaneously; i.v. – intravenously, i.m. – intramuscularly

*According to the European Medicines Agency these drugs must be avoided during pregnancy and in women of childbearing age who are not using highly effective contraception.



Picture 1. Algorithm for preventive treatment of migraine

MOH – Medication overuse headache; mAb – monoclonal antibody; CGRP – calcitonin gene-related peptide; tMS – transcranial magnetic stimulation; TENS – transcutaneous electrostimulation

LITERATURA / LITERATURE

1. Puledra F, Sacco S, Diener H-C, et al. International Headache Society Global Practice Recommendations for Preventive Pharmacological Treatment of Migraine. *Cephalgia*. 2024 Sept; 44(9): 3331024241269735.
2. World Health Organization. World Health Organization Model List of Essential Medicines 2023 [cited 2025, Februar 21]. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2023.02>.
3. Sacco S, Ashina M, Diener H-C, et al. Setting higher standards for migraine prevention: A position statement of the International Headache Society. *Cephalgia*. 2025; 45(2): 1–11.



PRIPOROČILA ZA PREPREČEVANJE MIGRENE Z NEFARMAKOLOŠKIMI METODAMI

RECOMMENDATIONS FOR MIGRAINE PREVENTION WITH NONPHARMACOLOGICAL METHODS

Gorazd Požlep

POVZETEK

Migrenski glavoboli so ena najpogostejših zdravstvenih težav, ki vplivajo na kakovost življenja posameznikov. Farmakološki pristopi k preprečevanju migren so ključni za zmanjševanje pogostosti in intenzivnosti težav. Enako pomembne pa so tudi nefarmakološke metode, vključno s prehranskimi prilagoditvami, telesno dejavnostjo, obvladovanjem stresa, tehnikami sproščanja ter nevromodulacijskimi metodami, kot so blokade zatilnih živcev, blokade izstopišč trigeminusa, transkranialna stimulacija z enosmernim tokom (tDCS), transkranialna magnetna stimulacija (TMS) in transkutana električna stimulacija živcev (TENS).

Ključne besede: migrena, nefarmakološke metode preprečevanja.

UVOD

Glavoboli, vključno z migrenami in tenzijskimi glavoboli, prizadenejo milijone ljudi po vsem svetu (2). Medtem ko je farmakološka terapija pogosto prva izbira pri zdravljenju, vse več raziskav potrjuje pomen nefarmakoloških metod za preprečevanje in obvladovanje glavobolov.

NEFARMAKOLOŠKE METODE

- 1) **Prehranske prilagoditve:** identifikacija in izogibanje sprožilcem, kot so kofein, alkohol in predelani sladkorji (3). Redno in uravnoteženo prehranjevanje za ohranjanje stabilne ravni krvnega sladkorja. Dodatki, kot so magnezij, riboflavin (vitamin B2) in koencim Q10, so dokazano koristni pri zmanjševanju pogostosti glavobolov (3).
- 2) **Telesna dejavnost:** redna vadba, kot so joga, pilates in aerobna vadba, pomaga zmanjšati napetost in izboljšati prekrvavitev (2). Vadba povečuje raven endorfinov, naravnih analgetikov v telesu.
- 3) **Obvladovanje stresa:** tehnike, kot so meditacija, kognitivno-vedenjska terapija in biofeedback, dokazano zmanjšujejo stres, ki je pogosto povezan s pojavom glavobolov – Ohranjanje zdravega spanca in učinkovito upravljanje časa sta ključna dejavnika pri preprečevanju stresno povzročenih glavobolov.

- 4) **Tehnike sproščanja:** progresivna mišična sprostitve in dihalne vaje pomagajo zmanjšati mišično napetost. Akupunktura in masažna terapija lahko prispevata k zmanjšanju pogostosti in intenzivnosti glavobolov (1).
- 5) **Nevromodulacijske metode:** ***blokada zatilnih živcev in izstopišč trigeminusa:*** te invazivne, a učinkovite metode vključujejo uporabo lokalnih anestetikov ali steroidov za začasno prekinitev prenosa bolečinskih signalov, kar lahko zmanjša intenzivnost in pogostost glavobolov. ***Transkranialna stimulacija z enosmernim tokom (tDCS):*** metoda, ki vključuje uporabo blagega električnega toka na določenih področjih možganov, kar lahko modulira nevronske aktivnosti in zmanjša pojavnost glavobolov (4). ***Transkranialna magnetna stimulacija (TMS):*** Uporaba magnetnih pulzov za stimulacijo možganskih predelov, povezanih z bolečino, je pokazala obetavne rezultate pri zmanjševanju migren in drugih vrst glavobolov (4). ***Transkutana električna stimulacija živcev (TENS):*** tehnika, ki vključuje aplikacijo nizkofrekvenčnih električnih impulzov preko kože za lajšanje bolečine in zmanjšanje napetosti mišic, je učinkovita pri obvladovanju kroničnih glavobolov (5). ***Botulinum toksin*** za preprečevanje migrenskih glavobolov deluje tako, da sprošča mišice in zavira sproščanje določenih nevrottransmiterjev, ki sodelujejo pri zaznavanju bolečine. Uporablja se pri ***kronični migreni***, kar pomeni, da oseba doživlja glavobole vsaj **15 dni na mesec**, od tega je vsaj **8 migren** (6). ***Akupunktura:*** je enako učinkovita metoda za preprečevanje migren, kot nespecifična zdravila za njeno preprečevanje (7).

ZAKLJUČEK

Nefarmakološke metode so pomembne pri celostnem, biopsihosocialnem pristopu k preprečevanju glavobolov. Kombinacija zdrave prehrane, redne telesne dejavnosti, obvladovanja stresa, tehnik sproščanja in nevromodulacijskih metod lahko bistveno prispeva k zmanjšanju pojavnosti glavobolov in izboljšanju kakovosti življenja.

SUMMARY

Headaches are one of the most common health issues affecting quality of life. Non-pharmacological approaches, such as dietary adjustments, physical activity, stress management, and relaxation techniques, are essential for reducing the frequency and intensity of headaches. Neuromodulation methods, including occipital nerve blocks, trigeminal nerve exit point blocks, transcranial direct current stimulation (tDCS), transcranial magnetic stimulation (TMS), and transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS), are also important.

Keywords: migraine, non-pharmacological therapy.

INTRODUCTION

Headaches, including migraines and tension-type headaches, affect millions of people worldwide (2). While pharmacological therapy is often the first choice of treatment, an increasing number of studies confirm the importance of non-pharmacological methods for the prevention and management of headaches.

NON-PHARMACOLOGICAL METHODS

- 1) **Dietary Adjustments:** Identifying and avoiding triggers such as caffeine, alcohol, and processed sugars (3). Maintaining regular and balanced meals to stabilize blood sugar levels. Supplements such as magnesium, riboflavin (vitamin B2), and coenzyme Q10 have been proven beneficial in reducing headache frequency (3).
- 2) **Physical Activity:** Regular exercise, such as yoga, Pilates, and aerobic workouts, helps reduce tension and improve circulation (2). Exercise increases endorphin levels, the body's natural painkillers.
- 3) **Stress Management:** Techniques such as meditation, cognitive-behavioral therapy, and biofeedback have been proven to reduce stress, which is often associated with headache occurrence. Maintaining healthy sleep habits and effective time management are key factors in preventing stress-induced headaches.
- 4) **Relaxation Techniques:** Progressive muscle relaxation and breathing exercises help reduce muscle tension. Acupuncture and massage therapy can contribute to reducing the frequency and intensity of headaches (1).
- 5) **Neuromodulation Methods:** ***Occipital and trigeminal nerve blocks:*** These invasive but effective methods involve the use of local anesthetics or steroids to temporarily interrupt the transmission of pain signals, which can reduce the intensity and frequency of headaches. ***Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS):*** A method that involves applying a mild electrical current to specific areas of the brain, which can modulate neuronal activity and reduce headache occurrence (4). ***Transcranial Magnetic Stimulation (TMS):*** The use of magnetic pulses to stimulate brain areas associated with pain has shown promising results in reducing migraines and other types of headaches (4). ***Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS):*** A technique that involves applying low-frequency electrical impulses through the skin to relieve pain and reduce muscle tension, proving effective in managing chronic headaches (5). ***Botulinum Toxin:*** Used for the prevention of migraine headaches by relaxing muscles and inhibiting the release of certain neurotransmitters involved in pain perception. It is used in cases of ***chronic migraine***, meaning the individual experiences headaches at least ***15 days per month***, with at least ***8 being migraines*** (6). ***Acupuncture:*** Shown to be as effective as nonspecific pharmacological treatments for migraine prevention (7).

CONCLUSION

Non-pharmacological methods play an important role in a comprehensive biopsychosocial approach to headache prevention. A combination of healthy nutrition, regular physical activity, stress management, relaxation techniques, and neuromodulation methods can significantly contribute to reducing headache occurrence and improving quality of life.

LITERATURA / LITERATURE

1. Diener HC, Holle D. Non-pharmacological treatment options for headache: An overview. *Journal of Headache and Pain*. 2019; 20(1): 1–10.
2. Bendtsen L, Evers S, Linde M, et al; EFNS. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache - report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2010 Nov; 17(11): 1318–25.
3. Sun-Edelstein C, Mauskop A. Role of magnesium in the pathogenesis and treatment of migraine. *Expert Rev Neurother*. 2009 Mar; 9(3): 369–79.
4. Lefaucheur, J. P. Aleman A, Baeken C, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) and repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in neurology. *Clinical Neurophysiology*. 2020; 131(1): 219–39.
5. Johnson M. Transcutaneous electrical nerve stimulation: mechanisms, clinical application and evidence. *Rev Pain*. 2007 Aug; 1(1): 7–11.
6. Escher CM, Paracka L, Dressler D, et al. Botulinum toxin in the management of chronic migraine: clinical evidence and experience. *Ther Adv Neurol Disord*. 2017 Feb; 10(2): 127–35.
7. Yang CP, Wu M, Luoet Q, et al. Acupuncture for migraine prophylaxis: A systematic review and meta-analysis. *J Pain Research*. 2021; 14: 453–67.



MIGRENA KOT DEJAVNIK TVEGANJA ZA SRČNO-ŽILNE BOLEZNI

MIGRAINE AS A RISK FACTOR FOR CARDIOVASCULAR DISEASE

Albina Ličina

POVZETEK

Migrena je pogosto obravnavana kot primarna nevrolška motnja, za katero so značilni ponavljajoči se napadi glavobola, pogosto spremljani s slabostjo, bruhanjem in preobčutljivostjo na svetlobo ali zvok. Vedno več raziskav kaže, da migrena ni zgolj nevrolško stanje, temveč kompleksna motnja z vplivi na srčno-žilni in možganski sistem (1, 2).

Migrena je pomemben dejavnik tveganja za večino srčno-žilnih bolezni. Študija, objavljena v The BMJ leta 2018, je raziskovala to povezavo z analizo zdravstvenih podatkov bolnikov z migreno in posameznikov iz splošne populacije, ki so bili ujemajoči po starosti, spolu in koledarskem letu. V obdobju 19-letnega spremljanja so raziskovalci ugotovili, da imajo bolniki z migreno povečano tveganje za več srčno-žilnih dogodkov v primerjavi s splošno populacijo. Relativna tveganja so bila povečana za miokardni infarkt (1,5-krat večje tveganje), ishemično možgansko kap (2,3-krat večje tveganje), hemoragično možgansko kap (1,9-krat večje tveganje), vensko trombembolijo (1,6-krat večje tveganje) in atrijsko fibrilacijo ali atrijski flutter (1,3-krat večje tveganje) (1).

Migrena z avro je še posebej močan dejavnik tveganja za ishemično možgansko kap, pri čemer so izpostavljene predvsem mlajše ženske, ki uporabljajo hormonsko kontracepcijo. Mehanizmi, ki pojasnjujejo to povezavo, vključujejo začasne motnje možganske perfuzije, povečano agregacijo trombocitov in prisotnost mikroembolizmov. Pri bolnikih z migreno pogosto opažene bele lezije v možganih, kar kaže na kronično poškodbo možganskega tkiva. Več študij je pokazalo, da imajo bolniki z migreno z avro približno dvakrat večje tveganje za ishemično možgansko kap v primerjavi s tistimi brez migrene ali z migreno brez avre (2).

Vloga medicinske sestre pri obvladovanju srčno-žilnih tveganj pri bolnikih z migreno

Medicinske sestre igrajo ključno vlogo pri celostni obravnavi bolnikov z migreno, saj sodelujejo pri izobraževanju, spremljanju simptomov ter spodbujanju zdravega življenjskega sloga za zmanjšanje tveganja za srčno-žilne in možganske zaplete. Poleg zdravljenja migrene je pomembno, da se osredotočimo tudi na preventivne ukrepe za zmanjšanje tveganja za srčno-žilne bolezni pri bolnikih z migreno. Medicinske sestre lahko pri bolnikih z

migreno zgodaj odkrijejo simptome, ki bi nakazovali na tveganje za srčno-žilne bolezni (povišan krvni tlak, debelost, kajenje, povišan holesterol). Aktivno spremljajo napredek bolnikov in jih spodbujajo k rednemu obvladovanju tveganj za srčno-žilne bolezni, kot so uravnotežena prehrana, redna telesna aktivnost in obvladovanje stresa (2, 3).

Ključne besede: migrena, migrena z avro, možganska kap, srčno-žilne bolezni, vloga medicinske sestre.

SUMMARY

Migraine is often regarded as a primary neurological disorder characterized by recurrent headache attacks, often accompanied by nausea, vomiting, and hypersensitivity to light or sound. Increasing research suggests that migraine is not merely a neurological condition, but a complex disorder with impacts on the cardiovascular and brain systems (1, 2).

Migraine is an important risk factor for various cardiovascular diseases. A study published in The BMJ in 2018 explored this connection by analyzing health data from patients with migraine and individuals from the general population, matched for age, sex, and calendar year. Over a 19-year follow-up period, researchers found that patients with migraine had an increased risk of several cardiovascular events compared to the general population. The relative risks were increased for myocardial infarction (1.5 times higher risk), ischemic stroke (2.3 times higher risk), hemorrhagic stroke (1.9 times higher risk), venous thromboembolism (1.6 times higher risk), and atrial fibrillation or flutter (1.3 times higher risk) (1).

Migraine with aura is particularly a strong risk factor for ischemic stroke, especially in younger women using hormonal contraception. Mechanisms explaining this connection include temporary disturbances in cerebral perfusion, increased platelet aggregation, and the presence of microembolisms. In patients with migraine, white matter lesions in the brain are often observed, indicating chronic damage to brain tissue. Several studies have shown that patients with migraine with aura have approximately twice the risk of ischemic stroke compared to those without migraine or those with migraine without aura (2).

The Role of Nurses in Managing Cardiovascular Risks in Patients with Migraine

Nurses play a key role in the holistic management of patients with migraine, as they are involved in education, symptom monitoring, and promoting a healthy lifestyle to reduce the risk of cardiovascular and cerebrovascular complications. In addition to treating migraines, it is important to focus on

preventive measures to reduce the risk of cardiovascular diseases in patients with migraines. Nurses can early identify symptoms in migraine patients that may indicate a risk for cardiovascular diseases (elevated blood pressure, obesity, smoking, high cholesterol). They actively monitor patients' progress and encourage regular management of cardiovascular risk factors, such as a balanced diet, regular physical activity, and stress management (2, 3).

Keywords: cardiovascular diseases, migraine, migraine with aura, role of nurses, stroke.

LITERATURA / LITERATURE

1. *Adelborg K, Szépligeti S, Holland-Bill L, et al. Migraine and risk of cardiovascular diseases: Danish population based matched cohort study. BMJ. 2018; 360: k96.*
2. *Sacco S, Kurth T. Migraine and the risk for stroke and cardiovascular disease. Curr Cardiol Rep. 2014; 16(9): 524.*
3. *Veenstra P, Kollen BJ, de Jong G, et al. Nurses improve migraine management in primary care. Cephalalgia. 2016; 36(8): 772–8.*



VLOGA FIZIOTERAPEVTA IN PRI OBRAVNAVI BOLNIKA Z MIGRENO – IZKUŠNJE IZ TUJINE

THE ROLE OF PHYSIOTHERAPISTS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH MIGRAINE - EXPERIENCES FROM ABROAD

Dragan Narić

POVZETEK

Uvod

Migrena je pogosto razširjena med delovno in najbolj produktivno populacijo, kar posledično manifestira slabšo učinkovitost na delovnem mestu ali odsotnost z njega in zmanjšano participacijo pri aktivnostih v družbenem in domačem okolju. Pomembnost multidisciplinarnega pristopa k bolniku z migreno prinaša boljše rezultate in bolj zadovoljne bolnike, kar govorijo prakse iz tujine. Bolnik je na ta način aktivno udeležen pri reševanju svoje bolezni, ter istočasno podprt s tudi s strani medikamentozne terapije. Izvajanje fizioterapije v obliki aerobne vadbe znatno zmanjšuje število dni migrene s povprečnim zmanjšanjem $0,6 \pm 0,3$ migrene/mesec. Razen na sposobnost za delo, migrena pomembno vpliva tako na družbeno, kot tudi na telesno aktivnost bolnikov. Ti se lahko odzivajo na dva načina, bodisi z izogibanjem aktivnosti bodisi z vztrajanjem pri njej kljub bolečini, ki je prisotna. Pomembna vidika migrene, sta tudi njen morebiten vpliv na zmanjšano zmožnost bolnika pri dnevnem funkcioniranju in pojav anksioznosti ter depresije. Predstavljam dve najbolj učinkoviti aerobni vadbi.

Hitra hoja in Amitriptylin

24 oseb je 12 tednov izvajalo hitro hojo 3x/teden po 40 min ob jemanju Amitriptilina 25 mg/dnevno. Intenzivnost vadbe so ocenjevali s srčno frekvenco in Borgovo lestvico. Kontrolna skupina je bila 26 oseb, ki je jemala samo Amitriptylin 25 mg/dan. Število migrenskih dni se je zmanjšalo za 78 %, kar nakazuje na dobro učinkovitost hitre hoje ob uporabi antidepresiva Amitriptilina. Obstajajo pa tudi dokazi nizke kakovosti, da hitra hoja z uporabo Amitriptilina zmanjša trajanje napada in intenzivnost bolečine.

Visoko-intenzivni intervalni trening in zmerna kontinuirana aerobna vadba

30 oseb je bilo razdeljeno v dve skupini po 15. Obe interventni skupini sta izvajale aerobni trening 12 tednov po 2x/teden. Prva interventna skupina je izvajala visoko intenzivni intervalni trening (angl. HIT) 4 minute do srčne frekvence 90% in 3 minute počitka oziroma do srčne frekvence 70%, to so

ponovili 4x. Druga interventna skupina je izvajala zmerno kontinuirano aerobno vadbo (angl. MCT) 45 min s submaksimalno srčno frekvenco 70%. Kontrolna skupina je bila 15 oseb, ki so ohranjali dnevno aktivnost po splošnih priporočilih. Za določanje napora so pri HIT upoštevali srčno frekvenco med 90-95 %, pri MCT pa 70 %. Pri visoko intenzivnem intervalnem treningu je prišlo do zmanjšanja migrenskih dni za 63 %, pri zmerni kontinuirani aerobni vadbi pa za 29 %, kar nakazuje na zmerno do dobro izboljšanje števila migrenskih dni. Pri teh dveh interventnih skupinah ni bilo zabeleženih nobenih stranskih učinkov.

Razprava

Na podlagi rezultatov obstaja zmerno število dokazov, da aerobna vadba zmanjšuje število migrenskih dni. Poleg tega pa obstajajo dokazi nizke kakovosti, da aerobna vadba zmanjša trajanje napada in intenzivnost bolečine. Zdi se, da je večji obseg vadbe, kot je visoko intenziven trening ali daljše trajanje vadbe, povezan z večjim zmanjšanjem števila migrenskih dni v intervencijski skupini. Na tem področju ne obstaja veliko kliničnih raziskav in se priporoča nadaljnje raziskovanje. Vprašanje, ki se pojavlja je kako bi samo hitra hoja, brez uporabe Amitriptilina, vplivala na število migrenskih dni in ali obstaja možnost za dokazovanje ali aerobna vadba vpliva na zmanjševanje intenzivnosti in trajanja napada.

Ključne besede: Amitriptilin, fizioterpija, migrena.

SUMMARY

Introduction

Migraine is widespread among the working and most productive population, which consequently leads to reduced efficiency at work, absence from work, and decreased participation in social and home activities. The importance of a multidisciplinary approach to migraine patients results in better outcomes and more satisfied patients, as evidenced by practices abroad. This approach allows patients to be actively involved in addressing their condition while also being supported by pharmacological therapy. Physiotherapy, in the form of aerobic exercise, significantly reduces the number of migraine days, with an average reduction of 0.6 ± 0.3 migraines/month. In addition to work capacity, migraines have a significant impact on both social and physical activity of patients. They may respond in two ways: either by avoiding activity or by persisting with it despite the pain. Two important aspects of migraines are their potential impact on daily functioning and the occurrence of anxiety and depression. The two most effective aerobic exercises are presented.

Brisk Walking and Amitriptyline

24 individuals engaged in brisk walking three times a week for 40 minutes over a 12-week period while taking Amitriptyline 25 mg/day. Exercise intensity was assessed using heart rate and the Borg scale. The control group consisted of 26 individuals taking only Amitriptyline 25 mg/day. The number of migraine days decreased by 78%, indicating the good effectiveness of brisk walking combined with the antidepressant Amitriptyline. There is also low-quality evidence suggesting that brisk walking, in conjunction with Amitriptyline, reduces the duration of attacks and pain intensity.

High-Intensity Interval Training and Moderate Continuous Aerobic Exercise

30 individuals were divided into two groups of 15. Both intervention groups engaged in aerobic training for 12 weeks, twice a week. The first intervention group performed high-intensity interval training (HIIT) for 4 minutes at 90% heart rate, followed by 3 minutes of rest or 70% heart rate, repeated four times. The second group performed moderate continuous aerobic exercise (MCT) for 45 minutes at a submaximal heart rate of 70%. The control group consisted of 15 individuals who maintained daily activity according to general recommendations. For effort measurement, the HIIT group aimed for a heart rate of 90-95%, and the MCT group aimed for 70%. The high-intensity interval training group showed a 63% reduction in migraine days, while the moderate continuous aerobic exercise group showed a 29% reduction, indicating a moderate to good improvement in the number of migraine days. No side effects were reported in either intervention group.

Discussion

Based on the results, there is moderate evidence that aerobic exercise reduces the number of migraine days. Additionally, low-quality evidence suggests that aerobic exercise reduces the duration of attacks and pain intensity. It appears that a larger volume of exercise, such as high-intensity training or longer exercise duration, is associated with a greater reduction in the number of migraine days in the intervention group. There is a lack of clinical research in this field, and further investigation is recommended. A question that arises is how brisk walking alone, without Amitriptyline, would impact the number of migraine days and whether there is potential to demonstrate if aerobic exercise affects the reduction of attack intensity and duration.

Keywords: Amitriptyline, migraine, physiotherapy.

LITERATURA / LITERATURE

1. Hanssen H, Minghetti A, Magon S, et al. *Effects of different endurance exercise modalities on migraine days and cerebrovascular health in episodic migraineurs: A randomized controlled trial.* *Scand J Med Sci Sports.* 2018 Mar; 28(3): 1103–12.
2. Lemmens J, Joke DP, Timia VS, et al. *The effect of aerobic exercise on the number of migraine days, duration and pain intensity in migraine: a systematic literature review and meta-analysis.* *J Headache Pain.* 2019; 20(1): 16.
3. Ruscheweyh R, Pereira D, Hasenbring MI, Straube A. *Pain-related avoidance and endurance behaviour in migraine: an observational study.* *J Headache Pain.* 2019 Jan 18;20(1): 9.
4. Santiago MD, Carvalho Dde S, Gabbai AA, et al. *Amitriptyline and aerobic exercise or amitriptyline alone in the treatment of chronic migraine: a randomized comparative study.* *Arq Neuropsiquiatr.* 2014 Nov; 72(11): 851–5.

AKUPUNKTURA ZA LAJŠANJE MIGRENE

ACUPUNCTURE AS A TREATMENT FOR MIGRAINE

Ana Golež

POVZETEK

Migrena je zelo razširjena bolezen, pomemben vir invalidnosti in slabše produktivnosti po vsem svetu (1, 2). Najpogostejše na nastanek migrene vplivajo čustveni stres, menstruacija, izpuščanje obrokov, vremenske spremembe, motnje spanja, pitje alkohola, kajenje, močna svetloba, utripajoči zasloni, povišana telesna temperatura, določena hrana, prehranski dodatki in pretirana telesna aktivnost (1, 2). Ker se akupunktura pogosto uporablja kot možnost lajšanja migrene, so avtorji več člankov, tudi sistematičnih pregledov, raziskovali njeno učinkovitost in varnost (1, 2).

S pomočjo podatkovnih baz MEDLINE, Cochrane Library in UpToDate ter časovnice od prvih objavljenih virov do februarja 2025 je bilo možno najti skupno 473 člankov in v nadaljevanju so predstavljeni rezultati nekaterih. Li YX in soavtorji so na podlagi dobljenih rezultatov zaključili, da je akupunktura lahko učinkovita ter varna terapija migrene; vendar bi bilo potrebnih še več kakovostnih sistematičnih pregledov (1). Xu S in soavtorji so poročali, da je bilo dvajset akupunkturnih obravnav boljših od navidezne akupunkture ali zdravil za epizodno migreno brez avre, zato ti rezultati podpirajo uporabo akupunkture pri osebah, ki neradi prejemajo zdravila ali so ta neučinkovita, kar bi bilo potrebno upoštevati v prihodnjih smernicah (2). Zhao L in soavtorji so zapisali, da je akupunktura pri osebah z migreno brez avre lahko vodi do dolgoročnega zmanjšanja ponovitev v primerjavi z navidezno akupunkturo ali le čakanja na akupunkturo (3).

Celovit pristop, ki vključuje tudi akupunkturo, verjetno daje najboljše rezultate. Opraviti bi bilo potrebno več kakovostnih raziskav, da bi lahko zanesljiveje ocenili učinkovitost akupunkture pri migreni.

Ključne besede: akupunktura, migrena, nefarmakološki pristopi, zdravila.

SUMMARY

Migraine is a highly prevalent disease, a significant source of disability and lost of productivity all over the world (1, 2). Most often, beginning of migraine is affected by emotional stress, menstruation, skipping meals, weather changes, sleep disturbances, alcohol intake, smoking, bright light, flickering screens, fever, certain food, nutritional supplements and excessive physical activity (1, 2).

As acupuncture is widely used as a treatment option for migraine, authors of several articles and systematic reviews have investigated its effectiveness and safety (1, 2). MEDLINE, Cochrane Library and UpToDate database and articles from inception to February 2025 were chosen. A total amount of 473 articles were found and here are results of some. Li YX and coauthors concluded, that based on reported results it seems that acupuncture may be an effective and safe therapy for migraine; however the quality of systematic reviews in acupuncture for migraine still needs more improvement (1). Xu S and coauthors reported, that twenty sessions of manual acupuncture were superior to sham acupuncture and usual care for the prophylaxis of episodic migraine without aura, so these results support the use of manual acupuncture in patients who are reluctant to use prophylactic drugs or when prophylactic drugs are ineffective, and it should be considered in future guidelines (2). Zhao L with coauthors wrote, that among patients with migraine without aura, true acupuncture may be associated with long-term reduction in migraine recurrence compared with sham acupuncture or assigned to a waiting list (3).

A comprehensive approach, also including acupuncture, probably provides the best results. More qualitative research must be done to evaluate the efficacy of acupuncture for migraine.

Keywords: acupuncture, medications, migraine, non-pharmacological approaches.

LITERATURA / LITERATURE

1. Li YX, et al. *Effectiveness and Safety of Acupuncture for Migraine: An Overview of Systematic Reviews*. *Pain Res Manag*. 2020 Mar 23;2020:3825617. doi: 10.1155/2020/3825617. PMID: 32269669; PMCID: PMC7125485.
2. Xu S, et al. *Manual acupuncture versus sham acupuncture and usual care for prophylaxis of episodic migraine without aura: multicentre, randomised clinical trial*. *BMJ*. 2020 Mar 25;368:m697. doi: 10.1136/bmj.m697. PMID: 32213509; PMCID: PMC7249245.
3. Zhao L, et al. *The Long-term Effect of Acupuncture for Migraine Prophylaxis. A Randomized Clinical Trial*. *JAMA Intern Med*. 2017;177(4):508-15. doi:10.1001/jamainternmed.2016.9378

SEZNAM SODELUJOČIH DRUŽB

AbbVie Biofarmacevtska družba d. o. o.

Pfizer Luxembourg SARL, podružnica Ljubljana

PLIVA / TEVA d. o. o.

Lundbeck - Pharma d. o. o.

**MIGRENA
ZBADA
V TEMPLJIH**

**URE IN URE
OSTAJAM
V TEMNI SOBA!**

**PREMIKANJE
BOLI**

PREPREČITE MOTEČO MIGRENO¹

Edini peroralni
antagonist CGRP receptorjev tako za
bolnike z epizodno kot kronično migreno.^{1,2}



Na sliki ni pravi bolnik. Na sliki ni dejanska velikost tablete.

Tipične značilnosti migrene so enostranski, pulzirajoči glavobol zmerne do hude intenzivnosti, ki se lahko poslabša ob rutinski telesni aktivnosti in je povezan s slabostjo in/ali fotofobijo ter fonofobijo.³

Zdravilo AQUIPTA® je indicirano za profilakso migrene pri odraslih, ki imajo vsaj 4 migrenske dni na mesec.¹

abbvie

AQUIPTA▼
(atogepant) tablete

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

AQUIPTA 10 mg tablete, AQUIPTA 60 mg tablete

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. **Sestava:** Ena tableta vsebuje 10/60 mg atogepanta. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo AQUIPTA je indicirano za profilakso migrene pri odraslih, ki imajo vsaj 4 migrenske dni na mesec. **Odmerjanje in način uporabe:** Odmerjanje: Priporočeni odmerek je 60 mg atogepanta enkrat na dan. Tablete se lahko vzamejo s hrano ali brez nje. Pozabljen odmerek: Bolnik mora vzeti pozabljen odmerek, takoj ko se spomni nanj. Če ga pozabi za ves dan, naj izpušči odmerek preskoči in vzame naslednji predpisani odmerek. Spremembe odmerka: Pri sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 oziroma močnih zaviralcev OATP je priporočeni odmerek enkrat na dan 10 mg. Posebne skupine bolnikov: • **Starejši:** Pri starejših bolnikih ni potrebno prilagajanje odmerka. • **Okvara ledvic:** Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic se ne priporoča prilagoditve odmerka. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina [CLCr] 15-29 ml/min) in pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic (ESRD - end-stage renal disease) (CLCr < 15 ml/min) je priporočeni odmerek 10 mg enkrat na dan. Bolniki z ESRD, ki se zdravijo s intermitentno dializo, naj zdravilo AQUIPTA po možnosti vzamejo po dializi. • **Okvara jeter:** Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter se ne priporoča prilagoditve odmerka. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter se je treba atogepantu izogibati. • **Pediatrična populacija:** Varnost in učinkovitost atogepanta pri otrocih (mlajših od 18 let) še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. Način uporabe: Zdravilo AQUIPTA je namenjeno za peroralno uporabo. Tablete je treba pogoltniti cele in se jih ne sme prelomiti, zdrobiti ali žvečiti. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Resne preobčutljivostne reakcije: Pri uporabi zdravila Aquipta so poročali o resnih preobčutljivostnih reakcijah, vključno z anafilaksijo, dispnejo, izpuščajem, srbenjem, koprivnico in edemom obraza. Večina resnih reakcij se je pojavila v 24 urah po prvi uporabi, vendar se lahko nekatere preobčutljivostne reakcije pojavijo nekaj dni po uporabi. Bolnike je treba opozoriti na simptome, povezane s preobčutljivostjo. Če se pojavi preobčutljivostna reakcija, prekinite zdravljenje z zdravilom AQUIPTA in uvedite ustrezno zdravljenje. Okvara jeter: Atogepant ni priporočljiv pri bolnikih s hudo okvaro jeter. Pomožne snovi z znanim učinkom: Zdravilo AQUIPTA 10 mg tablete vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'. Zdravilo AQUIPTA 60 mg tablete vsebuje 31,5 mg natrija na tableto, kar je enako 1,6 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g. **Interakcije:** Zaviralci CYP3A4: Močni zaviralci CYP3A4 (npr. ketokonazol, itraconazol, klaritromicin, ritonavir) lahko pomembno zvečajo sistemsko izpostavljenost atogepantu. Sočasna uporaba atogepanta z itraconazolom je zvečala izpostavljenost (C_{max} za 2,15-krat in AUC za 5,5-krat) atogepantu pri zdravih preiskovancih. Ne pričakujemo, da bi bile spremembe izpostavljenosti atogepantu pri sočasni uporabi šibkih ali zmernih zaviralcev CYP3A4 klinično pomembne. Zaviralci prenašalcev: Zaviralci polipeptidnih prenašalcev organskih anionov (OATP - organic anion transporting polypeptide) (npr. rifampicin, ciklosporin, ritonavir) lahko pomembno zvečajo sistemsko izpostavljenost atogepantu. Sočasna uporaba atogepanta z enkratnim odmerkom rifampicina je zvečala izpostavljenost (C_{max} za 2,23-krat in AUC za 2,85-krat) atogepantu pri zdravih preiskovancih. Pogosto sočasno uporabljana zdravila: Sočasna uporaba atogepanta s peroralnima kontraceptivnima učinkovinama etinilestradiolom in levonorgestrelom, paracetamolom, naproksenom, sumatriptanom ali ubrogepantom ni povzročila pomembnih farmakokinetičnih interakcij bodisi atogepanta bodisi sočasno uporabljenih zdravil. Sočasna uporaba s famotidinom ali esomeprazolom ni povzročila klinično pomembnih sprememb izpostavljenosti atogepantu. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Nosečnost: Podatki o uporabi atogepanta pri nosečnicah so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na razmnoževanje. Atogepanta med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije, ne priporočajo. Dojenje: Ni znano, ali se atogepant izloča v materino mleko. Razpoložljivi toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje atogepanta v mleko. Tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z atogepantom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater. Plodnost: Podatkov o vplivu atogepanta na plodnost pri človeku ni na voljo. Študije na živalih niso pokazale vpliva zdravljenja z atogepantom na plodnost žensk in moških. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:** Atogepant nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar pa lahko pri nekaterih bolnikih povzroča zaspanost. Bolniki morajo biti previdni, preden vozijo ali uporabljajo stroje, dokler ne bodo utemeljeno prepričani, da atogepant ne vpliva neugodno na njihove sposobnosti. **Neželeni učinki:** Pogosti: zmanjšan apetit, navzea, zaprtje, utrujenost/zaspanost, zmanjšanje telesne mase. Občasni: zvišanje ALT/AST. Neznana pogostnost: preobčutljivost (npr. anafilaksija, dispneja, izpuščaj, srbenje, koprivnica, edem obraza). **Način in režim izdajanja:** Rp. **Imetnik DZP:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Nemčija. **Pred predpisovanjem in uporabo, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Datum revizije besedila:** 11/2024.

Reference: 1. AQUIPTA® (atogepant) Povzetek glavnih značilnosti zdravila. November 2024. 2. Morena-Ajona D, et al. J Clin Med. 2022;11(6):1656. 3. Ferrari MD, et al. Nat Rev Dis Primers. 2022;8(1):2.

SI-AQP-250006 | SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST. | Datum priprave: februar 2025

abbvie

AbbVie d.o.o., Dolenjska cesta 242c, 1000 Ljubljana

AQUIPTA▼
(atogepant) tablete



MNOGO OBRAZOV MIGRENE

ENA PREPROSTA REŠITEV

Vydura® 75mg
peroralni liofilizat
rimegepant

Zdravilo **VYDURA** – prvo in edino zdravilo za **ZDRAVLJENJE** in **PREPREČEVANJE** migrenskih napadov¹

Zdravilo VYDURA je indicirano za:

- akutno zdravljenje migrene z avro ali brez nje pri odraslih,
- preventivno zdravljenje epizodične migrene pri odraslih, ki imajo vsaj 4 migrenske napade na mesec.



Deluje hitro, v eni uri^{1,2}

Pomembno izboljšanje:

- deleža bolnikov s stanjem brez bolečine po 2 urah,^{1*}
- deleža bolnikov z olajšanjem bolečine po 60 minutah.^{2†}



Trajno olajša bolečino do 48 ur²

Pomembno izboljšanje deleža bolnikov, ki so dosegli stanje brez trdovratne bolečine od 2 do 48 ur.^{2‡}



Zmanjša število mesečnih migrenskih dni³

Pomembno manjše povprečno število mesečnih migrenskih dni od 9. do konca 12. tedna.^{3§}



Profil neželenih učinkov podoben placebo²

Navzea je bila najpogostejši neželeni učinek tako pri akutnem zdravljenju (1,2 %) kot pri preprečevanju migrene (1,4 %). Preobčutljivost na zdravilo VYDURA so opazili pri manj kot 1 % preiskovancev.¹



Uporaba zdravila VYDURA je enostavna.

Zdravite in preprečujte z enim 75-mg peroralnim liofilizatom zdravila VYDURA.^{1||}

BISTVENI PODATKI IZ POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

VYDURA 75 mg peroralni liofilizat

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila, kako poročati o neželenih učinkih.

Sestava in oblika zdravila: En peroralni liofilizat vsebuje rimegepantijev sulfat, ki ustreza 75 mg rimegepanta. **Indikacije:** Akutno zdravljenje migrene z avro ali brez nje pri odraslih; preventivno zdravljenje epizodične migrene pri odraslih, ki imajo vsaj 4 migrenske napade na mesec. **Odmerjanje in način uporabe:** Odmerjanje: Akutno zdravljenje migrene: Priporočeni odmerek je 75 mg po potrebi, enkrat na dan. Profilaksa migrene: Priporočeni odmerek je 75 mg vsak drugi dan. Največji dnevni odmerek je 75 mg. Lahko se jemlje s hrano ali brez nje. Sočasna zdravila: Ob dajanju sočasno z zmernimi zaviralci CYP3A4 ali z močnimi zaviralci (P gp), se moramo izogniti naslednjemu odmerku rimegepanta znotraj 48 ur. Posebne skupine bolnikov: Okvara ledvic: Med pogosto uporabo pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je potrebna previdnost. Raziskav pri bolnikih z boleznijo ledvic v zadnjem stadiju in pri bolnikih na dializi niso opravili. Uporabi pri bolnikih z boleznijo ledvic v zadnjem stadiju se je treba izogniti. Okvara jeter: Uporabi pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C) se je treba izogniti. Pediatrična populacija: Varnost in učinkovitost pri pediatričnih bolnikih nista bili dokazani. Način uporabe: Peroralni liofilizat je treba položiti na jezik ali pod jezik. V ustih bo razpadel in se lahko vzame brez tekočine. Bolnikom je treba svetovati, naj odpirajo pretisni omot s suhimi rokami, in jih za popolna navodila napotiti na navodilo za uporabo. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovini ali katerokoli pomožno snov.

Posebna opozorila in previdnostni ukrepi: Preobčutljivostne reakcije, vključno z dispnejo in izpuščajem, so se pojavile pri manj kot 1 % bolnikov, zdravljenih z rimegepantom v kliničnih študijah. Preobčutljivostne reakcije, vključno z resno preobčutljivostjo, se lahko pojavijo več dni po uporabi. Če nastopi preobčutljivostna reakcija, je treba rimegepant ukiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Zdravilo ni priporočljivo: pri bolnikih s hudo okvaro jeter, pri bolnikih z boleznijo ledvic v zadnjem stadiju (CLcr < 15 ml/min), za sočasno uporabo z močnimi zaviralci CYP3A4, za sočasno uporabo z močnimi ali zmernimi induktorji CYP3A4. Glavobol zaradi čezmernega uživanja zdravil (MOH - Medication overuse headache): Čezmerno jemanje katerekoli vrste zdravil za glavobole jih lahko poslabša. Če vemo ali domnevamo, da se to dogaja, moramo poiskati zdravniški nasvet in prenehati jemati zdravilo. Na diagnozo MOH moramo posumiti pri bolnikih, ki imajo pogoste ali vsakodnevne glavobole kljub rednemu jemanju zdravil za akutni glavobol (ali zaradi njega). **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Rimegepant je substrat izločevalnih prenašalcev CYP3A4, P-gp in proteina odpornosti pri raku dojke (BCRP - breast cancer resistance protein). Zaviralci CYP3A4: Zaviralci CYP3A4 zvišajo plazemske koncentracije rimegepanta. Sočasno dajanje z močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. klaritromicinom, itakonazolom, ritonavirjem) ni priporočljivo. Sočasno dajanje z zdravili, ki zmerno zavirajo CYP3A4 (npr. diltiazem, eritromicin, flukonazol), lahko zveča izpostavljenost rimegepantu. Dodatnemu odmerku znotraj 48 ur po prvem odmerku se je treba izogniti, kadar ga dajemo sočasno z zmernimi zaviralci CYP3A4 (npr. fenobarbital, rifampicin, šentjanževka (Hypericum perforatum)) ali zmernimi induktorji CYP3A4 (npr. bosentan, efavirenz, modafinil) ni priporočljivo. Učinek indukcije CYP3A4 lahko traja do 2 tedna po ukinitvi močnega ali zmernega induktorja CYP3A4. Samo zaviralci P-gp in BCRP: Zaviralci izločevalnih prenašalcev P-gp in BCRP lahko zvišajo plazemske koncentracije rimegepanta. Dodatnemu odmerku znotraj 48 ur po prvem odmerku se je treba izogniti, kadar ga dajemo sočasno z močnimi zaviralci P-gp (npr. ciklosporin, verapamil, kinidin). **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Podatki o uporabi pri nosečnicah so omejeni. Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi bolje izogibati. Pretehtati je treba razvojne in zdravstvene koristi dojenja z materino klinično potrebo po zdravlilu in vsemi možnimi neželenimi učinki na dojenega otroka zaradi rimegepanta ali zaradi materine osnovne bolezni. Študije na živalih niso pokazale klinično pomembnega vpliva na plodnost samcev in samic. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:** Nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. **Neželeni učinki:** Najpogostejši neželeni učinek je bila navzea pri akutnem zdravljenju in pri profilaksi migrene. Večina učinkov je bila po izraženosti blaga ali zmerne. Preobčutljivost, vključno z dispnejo in izpuščajem, se je pojavila pri manj kot 1 % zdravljenih bolnikov. **Način in režim izdaje:** Rp - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept. **Imetnik dovoljenja za promet:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgija. **Datum zadnje revizije besedila:** 02.06.2023

Pred predpisovanjem se seznanite s celotnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.

¹ Stanje brez bolečine dve uri po uporabi zdravila VYDURA je doseglo 21,2 % bolnikov, po uporabi placeba pa 10,9 % bolnikov. ² Olajšanje bolečine se je po 60 minutah pojavilo pri 36,8 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo VYDURA, in pri 31,2 % bolnikov, ki so prejeli placebo. ³ Olajšanje bolečine se je do 48 ur ohranilo pri 42,2 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo VYDURA in pri 25,2 % bolnikov, ki so prejeli placebo. ⁴ Število mesečnih migrenskih dni (MMD) se je pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo VYDURA, zmanjšalo za 4,3 in pri bolnikih, ki so prejeli placebo, za 3,5. ⁵ Akutno zdravljenje: po potrebi in največ enkrat na dan. Preventivno zdravljenje: vsak drugi dan. Največji dnevni odmerek je 75 mg rimegepanta.

Literatura: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila VYDURA, 02.06.2023. 2. Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, et al. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10200):737–745. 3. Croop R, Lipton RB, Kudrow D, et al. Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10268):51–60.



Pfizer Luxembourg SARL, GRAND DUCHY OF LUXEMBOURG,
51, Avenue J.F. Kennedy, L – 1855,
Pfizer, podružnica Ljubljana, Letališka cesta 29a, 1000 Ljubljana

Datum priprave: marec 2024
PP-NNT-SVN-0055
Samo za strokovno javnost.

AJOVY[®]
(fremanezumab)
injekcija 225 mg/1,5 mL

**MANJ MIGRENE
VEČ DOŽIVETIJ[®]**



Zdravilo AJOVY je indicirano za preprečevanje migrene pri odraslih, ki imajo migreno vsaj 4 dni na mesec.¹

teva



Edino zdravilo proti CGRP, ki omogoča **četrtno in mesečno** odmerjanje, z možnostjo prehajanja med režimoma.¹



Dokazana **učinkovitost** pri četrtnem in mesečnem odmerjanju, pri čemer se rezultati opazijo **že v 1. tednu.**¹



Proučevano **s sočasnim prejemanjem ali brez prejetja** peroralnih preventivnih zdravil.¹



≥ 50-odstotno zmanjšanje povprečnega mesečnega števila migrenskih dni so opazili pri **večini bolnikov.**⁴



Celo pri bolnikih z migreno, ki jo težko zdravimo* je 1 bolnik od 3 dosegel vsaj 50-odstotno zmanjšanje števila migrenskih dni od izhodišča.⁵



Varnostni profil z dobro prenosljivostjo je na splošno primerljiv s placebom.¹⁻⁵

Omejitve predpisovanja: Za profilakso migrene: 1. pri odraslih, ki imajo najmanj 4 migrenske dni na mesec, 2. v primeru neučinkovitosti ali neprenašanja vsaj dveh profilaktičnih zdravil ali je uporaba drugih profilaktičnih terapij kontraindicirana zaradi komorbidnosti. 3. Zdravilo indicira nevrolog ali algolog v protibolečinski ambulanti.

* Bolniki z migreno, ki jo težko zdravimo so bili bolniki z epizodno in kronično migreno, pri katerih so bile dokazane neučinkovite od 2 do 4 skupine zdravil za preprečevanje migrene.⁵



SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

IME ZDRAVILA: AJOVY 225 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi, AJOVY 225 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku.

POVZETEK KAKOVOSTNE IN KOLIČINSKE SESTAVE Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 225 mg fremanezumaba. En napolnjeni injekcijski peresnik vsebuje 225 mg fremanezumaba. Fremanezumab je humanizirano monoklonsko protitelo, pridobljeno iz ovarijskih celic kitajskega hrčka (CHO – Chinese Hamster Ovary) s tehnologijo rekombinantne DNA.

TERAPEVTSKE INDIKACIJE: Zdravilo AJOVY je indicirano za profilakso migrene pri odraslih, ki imajo migreno vsaj 4 dni na mesec. Odmerjanje in način uporabe: Zdravljenje mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem migrene.

POVZETEK ODMERJANJA: Zdravljenje je namenjeno bolnikom, ki imajo ob začetku zdravljenja s fremanezumabom migrene vsaj 4 dni na mesec. Na voljo sta dve možnosti odmerjanja: 225 mg enkrat na mesec (mesečno odmerjanje) ali 675 mg vsake tri mesece (četrtletno odmerjanje). Če zamenjamo režim odmerjanja, je treba prvi odmerek po novem režimu dati na datum načrtovanega naslednjega odmerka po prejšnjem režimu. Pri uvedbi zdravljenja s fremanezumabom je treba zdravljenje za preprečevanje migrene nadaljevati, če zdravnik, ki zdravilo predpisuje, to oceni za potrebno. Koristi zdravljenja je treba oceniti v 3 mesecih po uvedbi zdravljenja. Vsaka nadaljnja odločitev o nadaljevanju zdravljenja naj temelji na individualni oceni bolnika. Po tem se priporoča redna ocena potrebe po zdravljenju.

POVZETEK NAČINA UPORABE: Subkutana uporaba. Zdravilo AJOVY je namenjeno le za subkutano injiciranje. Zdravila se ne sme dajati po intravenski ali intramuskularni poti. Zdravilo AJOVY se lahko injicira v predele trebuha, stegen ali nadlakti, ki niso občutljivi, poškodovani, pordeli ali otrdeli. Če damo več injekcij, je mesta injiciranja treba menjavati. Bolniki si lahko zdravilo injicirajo sami, če jih je zdravstveni delavec poučil o tehniki subkutane samoinjiciranja.

POVZETEK KONTRAINDIKACIJ: Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov.

POVZETEK POSEBNIH OPOZORIL IN PREVIDNOSTNIH UKREPOV: Sledljivost: Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila. Resne preobčutljivostne reakcije: Pri uporabi fremanezumaba so redko poročali o anafilaktičnih reakcijah. Večina reakcij se je pojavila v 24 urah po dajanju zdravila, nekatere reakcije pa so se pojavile pozneje. Bolnike je treba opozoriti na simptome, povezane s preobčutljivostnimi reakcijami. Če se pojavi resna preobčutljivostna reakcija, uvedite ustrezno zdravljenje in ne nadaljujte zdravljenja s fremanezumabom.

POVZETEK MEDSEBOJNEGA DELOVANJA Z DRUGIMI ZDRAVILI IN DRUGE OBLIKE INTERAKCIJ: Uradnih kliničnih študij medsebojnega delovanja z zdravilom AJOVY niso izvedli. Na podlagi značilnosti fremanezumaba se farmakokinetično medsebojno delovanje z zdravili ne pričakuje. Poleg tega sočasna uporaba zdravil za zdravljenje akutne migrene (natančneje analgetikov, alkaloidov ergot in triptanov) in zdravil za preprečevanje migrene v kliničnih študijah ni vplivala na farmakokinetiko fremanezumaba.

POVZETEK NEŽELENIH UČINKOV: Neželeni učinki, o katerih so pogosto poročali, so bili lokalne reakcije na mestu injiciranja (bolečina [24%], induracija [17%], eritem [16%] in pruritus [2%]).

POROČANJE O DOMNEVNIH NEŽELENIH UČINKIH ZDRAVILA: po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristimi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke Sektor za farmakovigilanco Nacionalni center za farmakovigilanco Slovenčeva ulica 22 SI-1000 Ljubljana Tel: +386 (0)8 2000 500 Faks: +386 (0)8 2000 510 e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si spletna stran: www.jazmp.si

IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM: TEVA GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Nemčija.

NAČIN IN REŽIM PREDPISOVANJA IN IZDAJE ZDRAVILA: Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept **DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA:** 6. november 2023

1. AJOVY 225 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi - Povzetek glavnih značilnosti zdravila, TEVA GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Nemčija, 6.11.2023. 2. Dodick DW et al. JAMA 2018; 319(19): 1999–2008. 3. Silberstein SD et al. N Engl J Med 2017; 377(22): 2113–2122. 4. Newman LC et al. Long-term impact on fremanezumab on response rates: Results of a 1-year study. Poster predstavljen na: The 13th European Headache Federation (EHF) Congress; May 30–June 1, 2019; Athens, Greece. 5. Ferrari MD et al. Lancet 2019; doi: 10.1016/S0140-6736(19)31946-4.

CGRP (calcitonin gene-related peptide) - peptid, povezan z genom za kalcitonin

Datum priprave informacije: marec 2024. Samo za strokovno javnost.

Za podrobnejše informacije o zdravilu, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila, ki je objavljen na spletni strani: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ajovy-epar-product-information_sl.pdf ali se obrnite na zastopnika imetnika dovoljenja za promet z zdravilom v Sloveniji, Pliva Ljubljana d.o.o., Pot k sejmišču 35, 1231 Ljubljana-Crnuče, tel: 01 58 90 399, e-mail: info@tevasi.si.

AJO-SI-00031

vyepti[®]
(eptinezumab)
100 mg/ml

Hitra

OSVOBODITEV

**dolgotrajnega trpljenja
zaradi migrene** ^{6,8,9}

Zdravilo Vyepti, je profilaksa za migrene pri odraslih, ki imajo vsaj 4 migrenske dni na mesec. ⁵

Učinkovito¹⁻⁵

Hitro^{1-4,6}

Dolgotrajno⁷

Vyepti se aplicira kot 30 min IV infuzija, vsakih 12 tednov (cca. 3 mesece). ⁵

Priporočen odmerek je 100 mg.

Nekaterim bolnikom lahko koristi odmerek **300 mg.** ⁵

Reference:

1. Lipton RB, et al. Neurology. 2020;94(13):e1365-77, 2. Ashina M, et al. Cephalalgia. 2020;40(3):241-54, 3. Dodick DW, et al. Headache. 2020;60(10):2220-31, 4. Ashina M, et al. Lancet Neurol. 2022. Jul;21(7):597-607, 5. Eptinezumab Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Dostopno na: https://www.ema.europa.eu/sl/documents/product-information/vyepti-epar-product-information_sl.pdf. (dostop preverjen maj 2024), 6. Ailani J, et al. BMC Neurol. 2022 Jun 3;22(1):205, 7. Blumenfeld A, et al. BMC Neurol. 2022 Jul 8;22(1):251, 8. Kudrow D, et al. BMC Neurol. 2021;21:126.

VYEPTI / eptinezumab

Kratka strokovna informacija

Ime zdravila in sestava: VYEPTI 100 mg koncentrat za raztopino za infundiranje. Ena viala s koncentratom vsebuje 100 mg eptinezumaba na ml. VYEPTI 300 mg koncentrat za raztopino za infundiranje. Ena viala s koncentratom vsebuje 300 mg eptinezumaba na ml. **Terapevtska indikacija:** Zdravilo VYEPTI je indicirano za profilakso migrene pri odraslih, ki imajo vsaj 4 migrenske dni na mesec. **Odmerjanje:** Priporočeni odmerek je 100 mg, ki se ga aplicira z intravenskim infundiranjem na vsakih 12 tednov. Nekaterim bolnikom lahko koristi odmerek 300 mg, ki se ga aplicira z intravenskim infundiranjem na vsakih 12 tednov. **Način uporabe:** Intravenska uporaba. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Kardiovaskularno tveganje: Bolniki z anamnezo kardiovaskularnih bolezni (npr. hipertenzija, ishemična bolezen srca) so bili izključeni iz kliničnih študij. Podatki o varnosti za te bolnike niso na voljo. Resne preobčutljivostne reakcije: Poročali so o resnih preobčutljivostnih reakcijah, vključno z anafilaktičnimi reakcijami, do katerih lahko pride v nekaj minutah po infundiranju. Do večine preobčutljivostnih reakcij pride med infundiranjem in niso resne. Če pride do resne preobčutljivostne reakcije, je treba takoj prenehati z apliciranjem zdravila VYEPTI in začeti z ustreznim zdravljenjem. Če preobčutljivostna reakcija ni resna, se lahko o nadaljevanju zdravljenja z zdravilom VYEPTI odloči lečeči zdravnik, pri čemer mora upoštevati koristi in tveganja za vsakega posameznega bolnika. **Interakcije:** Ni verjetno, da bi prišlo do interakcije eptinezumaba s sočasno uporabljenimi zdravili, ki so substrati, induktorji ali zaviralci encimov citokroma P450. **Neželeni učinki:** Pogosti: nazofaringitis, preobčutljivostne reakcije, utrujenost. Redki: anafilaktična reakcija. **Preveliko odmerjanje:** V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika zdraviti simptomatsko in uvesti potrebne podporne ukrepe. **Način in režim predpisovanja in izdaje zdravila:** Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom - ZZ. **Imetnik dovoljenja za promet:** H. Lundbeck A/S, 9 Ottiliavej, 2500 Valby, Danska. **Predstavništvo:** Lundbeck Pharma d.o.o., Titova c. 8, 2000 Maribor. **Pred predpisovanjem, prosimo, preberite povzetek glavnih značilnosti zdravila. Datum revizije besedila:** 12/2023. **Datum priprave informacije:** 12/2023.

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila

