

Sekcija za glavobol - Združenje nevrologov pri
Slovenskem zdravniškem društvu



Uredili:
Bojana Žvan
Marjan Zaletel
Matija Zupan

MIGRENA 2022

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

MIGRENA 2022

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

Uredniki: Bojana Žvan, Marjan Zaletel in Matija Zupan

Ljubljana, januar 2022

MIGRENA 2022

Izdalo in založilo: Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni

Uredili: **Bojana Žvan, Marjan Zaletel in Matija Zupan**

Prevod in lektura: Jezikovna zadruga Soglasnik

Oblikovanje in priprava za tisk: Gregor Jurgele

Naklada: 200 izvodov

Maloprodajna cena: 10 €

Ljubljana, januar 2022

© 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) (2022 ; online)

Migrena 2022 [Elektronski vir] : zbornik poglavij strokovnega srečanja in učbenik za zdravnike, zdravstvene delavce in študente Medicinske in Zdravstvene fakultete / uredniki Bojana Žvan, Marjan Zaletel in Matija Zupan ; [organizatorja] Sekcija za glavobol - Združenje nevrologov pri Slovenskem zdravniškem društvu [in] Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni. - Ljubljana : Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni, 2022

ISBN 978-961-7168-00-6
COBISS.SI-ID 94812675

Izdajo publikacije sta omogočila:

Sekcija za glavobol - Združenje nevrologov pri Slovenskem zdravniškem društvu

Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni

KAZALO

Žvan B., Zaletel Mar., Zupan M.	Predgovor k publikaciji Migrena 2022	13
Žvan B., Zaletel Mar., Zupan M.	Preface to Migraine 2022	15
Hojs Fabjan T.	Recenzija učbenika Migrena 2022	17
Hojs Fabjan T.	Review of the Migraine 2022 handbook	19
Perko D., Korošec A.	Epidemiologija migrene v Sloveniji / Migraine epidemiology in Slovenia	23
Strgar Hladnik M.	Priprava pacienta z migreno na primarni ravni za napredno zdravljenje / Preparing a migraine patient for advanced treatment at the primary level	43
Žvan B.	Vloga družinskega zdravnika v preventivnem zdravljenju migrene / The role of the general practitioner in preventive treatment of migraine	49
Zaletel Mar., Požlep G., Zupan M., Žvan B.	Novejše smernice in priporočila za preventivno zdravljenje migrene v Sloveniji – predlog algoritma / Recent guidelines and recommendations on preventive migraine treatment – a proposal for a Slovenian algorithm	59
Žvan B.	Telemigrena / Telemigraine	79
Magdič J.	Vodenje oseb z migreno v nevrološki ambulanti / Management of migraine patients in a neurological outpatient setting	87
Zaletel Mar.	Učinki na migreno po prekinitvi zdravljenja z galcanezumabom / The effects on migraine after discontinuation of therapy with galcanezumab	95
Zaletel Maj.	Bolnik v središču zdravljenja z monoklonskimi protitelesi / Patient at the center of migraine preventive treatment with monoclonal antibodies	103
Vudrag B., Rojc B.	Preventivno zdravljenje migrene z monoklonskimi protitelesi – izkušnje SB Izola / Preventive treatment of migraine with monoclonal antibodies – experience at Izola general hospital	111
Vuković Cvetković V.	Chronic migraine: botulinum toxin or anti-CGRP monoclonal antibodies? / Kronična migrena: botulinski toksin ali monoklonska protitelesa proti CGRP?	115
Zupan M.	Zdravljenje glavobola v skupkih s proti-CGRP monoklonskimi protitelesi / Treatment of cluster headache with anti-CGRP monoclonal antibodies	123
Visočnik D.	Odzivi zadnjega možganskega povirja na CGRP pri migreni / Responses to CGRP in the territory of the posterior cerebral artery in migraine	137
Dolenc Grošelj L.	Ali lahko z zdravljenjem motenj spanja izboljšamo migreno? / Can migraine be improved by treating sleep disorders?	145

Demarin V., Morović S.	Can lifestyle changes reduce disability due to migraine? / Ali lahko spremembe življenjskega sloga zmanjšajo onesposobljenost zaradi migrene?	151
Morović S., Demarin V.	What is common to post-traumatic headache and migraine? / Kaj je skupno posttravmatskemu glavobolu in migreni?	161
Zaletel Mar.	Nevrostimulacija zatilnega živca za primarne glavobole v Sloveniji / Occipital nerve neurostimulation in primary headaches treatment in Slovenia	167
Popit M.	Merila za ocenjevanje učinkovitosti zdravljenja migrene / Criteria for measuring migraine treatment success	175
Glas K. L.	Migrena 4 – ocena dveh poročil zdravljenja s klasično, individualizirano homeopatijo po Hahnemannu v skladu s smernicami HOM-CASE / Migraine 4 – evaluation of two case reports of treatment with Hahnemannian classical individualized homeopathy according to HOM-CASE guidelines	179

SEZNAM AVTORJEV

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

International Institute For Brain Health,
Ulica Grada Vukovara 271, 10000 Zagreb, Croatia
E-pošta: vida.demarin@gmail.com

izr. prof. dr. Leja Dolenc Grošelj, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Nevrološka klinika, Klinični inštitut za
klinično nevrofiziologijo, center za motnje spanja,
Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana
E-pošta: leja.dolenc@kclj.si

Katarina Lucija Glas, dr.med., dr. hom.

Zdravstveno svetovanje in homeopatsko zdravljenje,
Slamnikarska cesta 3 B, 1230 Domžale Domžale
E-pošta: katarina.glas@gmail.com

prof. dr. Tanja Hojs Fabjan, dr. med.

Univerzitetni klinični center Maribor, Oddelek za nevrološke bolezni,
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor
E-pošta: tanja.hojsfabjan@ukc-mb.si

Aleš Korošec

Nacionalni inštitut za javno zdravje,
Trubarjeva cesta 2, 1000 Ljubljana

Jožef Magdič, dr. med.

Univerzitetni klinični center Maribor, Oddelek za nevrološke bolezni,
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor
E-pošta: jozef_magdic@yahoo.com

asist. prof. Sandra Morović, dr. med.

Poliklinika Aviva,
Nemetova ulica 2, 10000 Zagreb, Croatia
E-pošta: sandra.morovic@poliklinika-aviva.hr

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
E-pošta: denis.perko@nijz.si

Matjaž Popit, dr. med.

Splošna bolnišnica Murska Sobota, Interni oddelek, Nevrološka ambulanta,
Ulica dr. Vrbnjaka 6, 9000 Murska Sobota
E-pošta: matjaz.popit@sb-ms.si

prim. Gorazd Požlep, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Kirurška klinika, Klinični oddelek za
anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok,
Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana
E-pošta: pozlep@netscape.net

doc. dr. Bojan Rojc, dr. med.

Splošna bolnišnica Izola, Oddelek za interno medicino, dejavnost nevrologije,
Polje 40, 6310 Izola

Mihaela Strgar Hladnik, dr. med.

Zdravstveni dom Ljubljana, Enota Bežigrad, PE Črnuče,
Primožičeva ulica 2, 1231 Ljubljana-Črnuče
E-pošta: mihaela.strgar-hladnik@zd-lj.si

Darja Visočnik, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Nevrološka klinika, Klinični oddelek za
vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo,
Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana
E-pošta: darja.visocnik@kclj.si

Borna Vudrag, dr. med.

Splošna bolnišnica Izola, Oddelek za interno medicino, dejavnost nevrologije,
Polje 40, 6310 Izola
E-pošta: borna.vudrag@sb-izola.si

dr. Vlasta Vuković Cvetković, dr. med.

Rigshospitalet – Glostrup, Danish Headache Center, Department of
Neurology Copenhagen, Denmark
E-pošta: vlasta.vukovic@uclmail.net

Majda Zaletel, dr. med.

Splošna bolnišnica Novo mesto, Oddelek za nevrologijo,
Šmihelska cesta 1, 8000 Novo mesto
in
ŽZD - Železniški zdravstveni dom Ljubljana, Nevrološka ambulanta,
Celovška cesta 4, 1000 Ljubljana
in
Neuroedina d.o.o., član skupine Diagnostični center Bled, Nevrološka
ambulanta
Pod skalo 4, 4260 Bled
E-pošta: majdamele@yahoo.com

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

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

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Kirurška klinika, Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok,
Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana
E-pošta: marjan.zaletel@kclj.si

asist. 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
E-pošta: matija.zupan@kclj.si

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

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Nevrološka klinika, Klinični oddelek za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo,
Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana
E-pošta: bojana.zvan@kclj.si



»Tim medsebojno uravnoteži drug drugega in celota je večja od vsote delov.«

Steve Jobs

Ali si lahko predstavljamo, da so glavobolne motnje glede na globalne stroške v svetu leta 2019 povzročile skoraj 47 milijonov let onesposobljenosti živečih z migreno?. Še več, to enormno družbeno breme potegne za seboj prav tako veliko finančno breme za družbo kot celoto in za posameznike. Ocenjen povprečni letni strošek absenzizma na koristnika bolniške odsotnosti v Sloveniji je za leto 2016 znašal okoli 600 evrov na pacienta, podoben znesek pa je pokazala tudi ocena letnih stroškov prezentizma (Došenović-Bonča P., et al., 2019).

Podatki NIJZ (Nacionalni inštitut za javno zdravje, Perko D., et al., 2022) so pokazali, da je bilo v Sloveniji leta 2008 obravnavanih okoli 6000 oseb s pretežno neopredeljeno migreno, do leta 2020 pa je stopnja pojavnosti padla na približno 4000. Padec lahko pripišemo vplivu pandemije COVID-19. Na sekundarni zdravstveni ravni so v letu 2008 beležili 2400 prvih obiskov oseb z migreno, v letu 2020 pa 3500, kar kaže na porast obravnav na specialistični ravni, verjetno zaradi večje ozaveščenosti strokovne in laične javnosti o migreni. Analiza podatkov NIJZ je tudi pokazala nujno po nacionalnem registru glavobolov, saj razširjenosti migrene iz razpoložljivih podatkov ni mogoče ugotoviti.

Iz navedenih podatkov lahko sklepamo, da je migrena nevrološka motnja, ki ji je treba nameniti več pozornosti, saj osebe z migreno zaradi nje trpijo. Zato smo uredniki sklenili, da bo glavna tema letošnje publikacije Migrena 2022 namenjena preventivnemu zdravljenju migrene. K odločitvi je prispevalo dejstvo, da so se nedavno za preventivo migrene pojavila biološka zdravila, ki so prižgala dolgo pričakovano luč na koncu tunela trpečim z migreno. Pri uvajanju preventivnih zdravil imajo pomembno vlogo tako zdravniki družinske medicine kot nevrologi in algologi na sekundarni in terciarni ravni. Vse tri ravni pomenijo sodobno, neprekinjeno klinično pot za obravnavo migrene, ki mora delovati usklajeno. Algoritem za obravnavo migrene, ki so ga razvili evropski strokovnjaki, poudarja tesno povezanost timov na različnih zdravstvenih ravneh v vsakodnevni klinični praksi. Zaradi pomanjkanja strokovnjakov lahko telemedicina nudi pacientom z migreno oporo in pomoč ter služi kot premostitev v razvoju zdravstvenega sistema. Danes telemedicina zagotavlja oskrbo na oddaljen način, zmanjšuje fizične ovire, ohranja osebno varnost, preprečuje širjenje COVID-19. Ponuja nove možnosti za obravnavo migrene in spreminja postopke zdravljenja. Nadgradnja dosedanjih spoznanj je predlog slovenskega algoritma za preventivo migrene skupine avtorjev različnih specialnosti, ki se ukvarjajo z migreno. Temelji na biopsihosocialnem modelu in opredeljuje vse tri ravni zdravljenja v slovenskem zdravstvenem sistemu,

kar vedno znova potrjuje tesno povezanost in medsebojno usklajenost, brez katere zdravljenje migrene v sodobnem času ni več mogoče.

Bojana Žvan, Marjan Zaletel in Matija Zupan



"In a team, they balance each other and the total is greater than the sum of the parts."

Steve Jobs

It is almost unbelievable that in terms of global costs, in 2019 headache disorders caused nearly 47 million years lost due to disability for people living with migraine. Moreover, this enormous social burden imposes an equally enormous financial burden on society as a whole and on individuals. The estimated average annual cost of absenteeism due to migraine per absentee in Slovenia for 2016 was around EUR 600 per patient, while an estimate of the annual cost of presenteeism also indicated a similar amount (Došenović-Bonča, P., et al., 2019).

Data of the National Institute of Public Health (Nacionalni inštitut za javno zdravje, Perko, D., et al., 2022) showed that in Slovenia in 2008, around 6,000 people were treated for predominantly unspecified migraine, but by 2020 the incidence rate had dropped to around 4,000. The decline can be attributed to the impact of the COVID-19 pandemic. At the secondary level, 2,400 first doctor visits of migraine patients were recorded in 2008 and 3,500 in 2020, indicating an increase in specialist care, probably due to increased awareness regarding migraine among professionals and the general public. An analysis of the NIJZ data also shows the need for a national headache registry, as the prevalence of migraine cannot be determined based on the data available.

This data suggests that migraine is a neurological disorder that needs more attention because migraine patients suffer on account of it. That is why the editors decided that the main theme of this year's Migraine 2022 publication will be the preventive treatment of migraine. The decision was driven by the recent emergence of biopharmaceuticals for migraine prevention, which promise long-awaited light at the end of the tunnel for migraine patients. Family doctors, neurologists and algologists at the secondary and tertiary level have an important role to play in the introduction of preventive medication. All three levels represent a modern, continuous clinical approach to treating migraine, which must be implemented in a coordinated way. The migraine treatment algorithm developed by European experts emphasises the close integration of teams at different healthcare levels in daily clinical practice. In the face of a shortage of specialists, telemedicine can offer support and assistance to migraine patients and serve as a bridge in the development of the healthcare system. Today, telemedicine provides care remotely, reduces physical barriers, maintains personal safety, and prevents the spread of COVID-19. It offers new possibilities for managing migraine and changes the way we treat it. Building on what has been learned so far, a group of authors from different specialties dealing with migraine have proposed a Slovenian algorithm for migraine prevention. It is based on a biopsychosocial model and

defines all three levels of treatment in the Slovenian healthcare system, which time and again reaffirms the close interconnectedness and inter-coordination without which migraine treatment is no longer possible in the modern era.

Bojana Žvan, Marjan Zaletel and Matija Zupan



Uredniki: Bojana Žvan, Marjan Zaletel, Matija Zupan

Primarne glavobolne motnje so najpogostejša nevrološka stanja v ambulantah zdravnika družinske medicine. Žal je obravnava bolnikov z glavoboli pogosto suboptimalna, zato je zadovoljstvo pacientov nizko. Še več, k specialistu za glavobol je napotenih manj kot 2 % bolnikov z glavobolom. V svetu in tudi v Sloveniji predstavlja migrena veliko družbeno in finančno breme. Migrena bolnike onemogoča na področju socialnega življenja in je vzrok odsotnosti z dela ter zmanjšane produktivnosti pri delu. Bolniki z migreno imajo slabšo kakovost življenja. Zato je osrednja tematika učbenika Migrena 2022 namenjena preventivnemu zdravljenju migrene. Večji del sestavljajo poglavja, ki obravnavajo vlogo monoklonskih protiteles v preventivi migrene. V uvodnem poglavju avtor obravnava incidenco migrene v Sloveniji, ki je zajela različne starostne skupine prebivalstva v posameznih slovenskih regijah. Podaja spoznanje o najvišji stopnji incidence. Slednje koristi kot izhodišče za ukrepe javnega zdravstva. Sledi poglavje, namenjeno primarni ravni zdravstvenega varstva v Sloveniji. Avtorica razmišlja o monoklonskih protitelesih, zaviralcih peptida, povezanega s kalcitoninom (CGRP) v preventivi migrene, in s tem povezano vlogo zdravnika družinske medicine pri preventivnem zdravljenju migrene z namenom čim bolj optimalne obravnave oseb z migreno, ki tovrstno zdravljenje potrebujejo. Pomembno v prispevku je sporočilo, da lahko tudi družinski zdravnik prispeva svoj delež z uvedbo preventivnih zdravil, ki mu jih omogoča v preventivi migrene, ki predstavlja pomemben vpliv primarnega zdravstva z vidika nevrologa na sekundarno in terciarno raven zdravstvenega sistema. Predstavljen je algoritem zdravljenja, ki so ga razvili evropski strokovnjaki s področja migrene in je v vsakodnevni klinični praksi vsem, ki obravnavamo osebe z migreno, zelo koristen. Za premostitev v nebo vpijoče vrzeli pri obvladovanju migrene v Sloveniji ob pomanjkanju strokovnega kadra je za izboljšanje dostopa večjega števila oseb z glavoboli v specialistično oskrbo avtorica v svojem poglavju predlagala obravnavo s pomočjo telemedicine. Danes je postala telemedicina nujna praksa za zdravstveno varstvo, zagotavlja oskrbo na družbeno oddaljeni način, minimizira geografske in fizične ovire, ohranja osebno zaščito in preprečuje širjenje COVID-19. Obravnava oseb z migreno v mreži TeleMigrena pomeni nove perspektive optimalne oskrbe in spreminja paradigme zdravljenja v luči novih bioloških zdravil tako za akutno kot preventivno zdravljenje. Sledita poglavji lastnih pogledov in izkušenj na zdravstveni sistem in moderno preventivo migrene. Zanimivo je poglavje avtorja o usodi bolnikov z migreno po večmesečnem zdravljenju in ukinitvi biološkega zdravila. Publikacija se nadaljuje s poglavjem o predlogu slovenskega algoritma za preventivo migrene več avtorjev različnih specialnosti, ki se pri nas ukvarjajo z migreno. V našem prostoru predstavlja omenjeno poglavje svež pristop in sledi uveljavljenim algoritmom in smernicam za obvladovanje migrene v tujini. Algoritem temelji na biopsihosocialnem modelu, ki se v Sloveniji vse bolj uveljavlja. V poglavju so opredeljene ravni zdravljenja z različnimi

možnostmi in kompetencami. Namen poglavja je poenotiti preventivo migrene z uporabo najučinkovitejših postopkov na posameznih ravneh, od najmanj do najbolj invazivnih oblik preventivnega zdravljenja. Mednarodno uveljavljena strokovnjakinja s področij glavobola in možganske kapi nam predstavi zanimiv pogled na življenjski slog pri migreni, saj poglavje odraža njene neprecenljive življenjske izkušnje in napotke o zdravem življenjskem slogu. Sledi poglavje uveljavljene strokovnjakinje s področja glavobola, ki deluje na evropsko priznanem danskem Centru za glavobol, v katerem opisuje vlogo Botulinum toksina v času, ko so na voljo biološka zdravila za migreno. Poudarja, da se sedanja zdravila za preventivo migrene ne izključujejo, ampak se dopolnjujejo, in bodo v prihodnje, z razvojem naprednih metod v medicini, razlike med njimi za zdravljenje migrene še pomembnejše. V poglavju o travmatskem glavobolu avtor obravnava tiste glavobole, ki imajo fenotipske značilnosti migrene. Tematika je pomembna z vidika zdravljenja, ker se nakazuje možnost zdravljenja posttravmatske migrene z monoklonskimi protitelesi proti-CGRP. Učbenik se nadaljuje s poglavjem, ki opisuje zdravljenje glavobola v skupih. V prispevku je prostor namenjen vlogi monoklonskih protiteles proti-CGRP v zvezi s to redko vrsto avtonomnih cefalgij. Vsebinsko poglavij, ki sledijo, je avtorica namenila izboljšanju spanja pri migreni, kar zmanjša negativne učinke migrene in s tem izboljša kakovost življenja. Z vidika migrene kot homeostatske motnje ima spanje pomembno vlogo za delovanje homeostatskih mehanizmov. Nekateri celo poudarjajo ključno vlogo spanja kot elementa 'circulus vitiosus' pri migreni, vključno z motnjami razpoloženja in telesno neaktivnostjo. S strani avtorice so podani rezultati raziskovalne skupine vaskularne enote ljubljanske Nevrološke klinike, ki prikazujejo odzive na CGRP zadnjega možganskega povirja pri osebah z migreno. V zadnjem poglavju avtor predstavlja nevromodulatorno metodo – nevrostimulacijo zatilnega živca, ki se uvaža kot terciarna dejavnost v Ambulanti za bolečino. Namenjena je rezistentni migreni, zdravljenje pa se je v dosedANJI praksi že izkazalo za koristno.

Pričujoči učbenik iskreno priporočam tudi kot učno gradivo, saj je zaradi aktualnih tem dober pripomoček za pridobivanje novega znanja, izoblikovanja stališč, pričakovanj in ustreznega ravnanja vseh zdravstvenih delavcev, ki se srečujejo z glavobolnimi motnjami, zlasti z migreno. Zelo bo koristil tudi študentom medicine in Zdravstvene fakultete, ki šele izoblikujejo svoje predstave s področja glavobolov, saj je njihov dodiplomski program na temo glavobolnih motenj dokaj skromen.

Avtorjem in urednikom publikacije Migrena 2022 čestitam za zanimiv izbor tem in strokovno napisana poglavja, ki so zasnovana na širokih strokovnih temeljih, podprtih z znanstvenimi dokazi.

Prof. dr. Tanja Hojs Fabjan, dr. med.



Editors: Bojana Žvan, Marjan Zaletel, Matija Zupan

Primary headache disorders are the most common neurological conditions seen in family medicine practices. Unfortunately, the treatment of headache patients is often suboptimal, resulting in low patient satisfaction. Moreover, less than 2% of headache patients are referred to a headache specialist. Migraine presents a major social and financial burden, both globally and in Slovenia. Migraine disables patients socially and causes absenteeism and reduced productivity at work. Migraine patients have a poorer quality of life. That's why the Migraine 2022 handbook focuses on the preventive treatment of migraine. The bulk of the book consists of chapters addressing the role of monoclonal antibodies in migraine prevention. In the introductory chapter, the author discusses the incidence of migraine in Slovenia, covering different age groups in different regions of Slovenia, and provides an insight regarding the highest incidence rate. The latter is used as a starting point for public health action. This section is followed by a chapter on the primary level of healthcare in Slovenia. The author reflects on monoclonal antibodies, inhibitors of calcitonin-related peptide (CGRP) in migraine prevention and the related role of the family doctor in the preventive treatment of migraine, with a view to optimizing the treatment of migraine patients who are in need of such treatment. An important message of this section is that the family doctor can also do his or her part by introducing preventive medicines, which the healthcare system allows him or her to do. An interesting chapter offers a perspective on the role of the family doctor in migraine prevention, which, from the neurologist's point of view, presents a significant impact of primary healthcare on the secondary and tertiary levels of the healthcare system. The author also presents a treatment algorithm developed by European migraine experts that is very useful in daily clinical practice for all people suffering from migraine. To bridge the gap in migraine management in Slovenia, where there is a shortage of specialist staff, the author proposes telemedicine treatment to improve access to specialist care for more people suffering from headaches. Today, telemedicine has become an essential healthcare practice, providing care in a socially distant way, minimizing geographical and physical barriers, maintaining personal protection and preventing the spread of COVID-19. Treatment of migraine patients using the TeleMigraine network offers a new perspective on optimal care and a paradigm shift in the light of new biopharmaceuticals for both acute and preventive treatment.

Further on, we find chapters offering the author's own views and experience on the healthcare system and modern migraine prevention. The chapter on the fate of migraine patients after several months of treatment and discontinuation of a biopharmaceutical offers valuable insights. The publication continues with a chapter on the proposal of a Slovenian algorithm for migraine prevention by several authors of different specialties dealing with migraine in Slovenia. In our

social context, this chapter presents a fresh approach and follows established algorithms and guidelines for managing migraine abroad. The algorithm is based on the biopsychosocial model, which is gaining ground in Slovenia. The chapter defines treatment levels with different options and competences. The aim of this chapter is to standardize migraine prevention by applying the most effective treatments at each level, from the least to the most invasive forms of preventive treatment. An internationally renowned expert in the field of headache and stroke offers us a fascinating insight into the importance of lifestyle choices when living with migraine, with a chapter reflecting her invaluable life experience and advice on healthy living. Then, we find a chapter by a renowned headache expert working at the Danish Headache Centre, which is well renowned in Europe, describing the role of botulinum toxin at a time when biopharmaceuticals for migraine are available. She points out that current migraine prevention drugs are not mutually exclusive, but complementary, and that the differences between them in the treatment of migraine will become even more important in the future, as medical advances become more sophisticated.

In the chapter on traumatic headache, the author discusses headaches that have the phenotypic features of migraine. This topic is important from a treatment point of view, as it suggests the possibility of treating post-traumatic migraine with anti-CGRP monoclonal antibodies. The handbook continues with a chapter describing the treatment of cluster headache. This chapter focuses on the role of anti-CGRP monoclonal antibodies in this rare type of autonomous cephalalgias. The chapters that follow focus on improving sleep when suffering from migraine, which reduces the negative effects of migraine and thus improves quality of life. From the point of view of migraine as a homeostatic disorder, sleep plays an important role in the functioning of homeostatic mechanisms. Some even emphasize the key role of sleep as an element of the 'circulus vitiosus' in migraine, including mood disorders and physical inactivity. The author presents results from the Vascular Unit of the Ljubljana Neurological Clinic, showing responses to CGRP in the territory of the posterior cerebral artery in migraine patients. In the final chapter, the author presents a neuromodulatory method – spinal nerve stimulation, which is being introduced as a tertiary activity in the Pain Clinic. It is intended for people suffering from resistant migraine, and the treatment has already proven to be beneficial in practice.

I also sincerely recommend this handbook as a teaching tool, as its topical subjects make it a good tool for acquiring new knowledge, shaping views, expectations and appropriate conduct for all healthcare professionals dealing with headache disorders, especially migraine. It will also be of great benefit to medical students who are still forming their understanding of headache disorders, as their undergraduate curriculum on headache disorders is rather modest.

I congratulate the authors and editors of Migraine 2022 for their interesting selection of topics and expertly written chapters, which are based on their extensive knowledge and supported by scientific evidence.

Prof. Tanja Hojs Fabjan, MD, PhD

EPIDEMIOLOGIJA MIGRENE V SLOVENIJI

MIGRAINE EPIDEMIOLOGY IN SLOVENIA

Denis Perko, Aleš Korošec

POVZETEK

Migrena je ena izmed najpogostejših zdravstvenih motenj. Epidemiologija migrene v Sloveniji ni najbolj raziskana. Podatki o migreni so bili pridobljeni posebej s primarne in sekundarne/terciarne zdravstvene ravni, pri čemer povezava med podatki ni znana. Podana je le ocena incidence migrene, medtem ko ocena prevalence ni možna. Podatki s primarne in sekundarne zdravstvene ravni so pokazali večje število primerov migrene pri ženskah. Največje število migren so na primarni zdravstveni ravni predstavljale neopredeljene migrene, na sekundarni migrene brez avre. Po starostnih skupinah se je pokazalo, da so bile pogostejše med 30 in 49,9 letom. Število primerov po statističnih regijah izvajalcev zdravstvenih storitev je pokazalo, da so največ primerov imeli v osrednjeslovenski regiji, podravske in savinjske regiji. Najvišja groba incidenčna stopnja je bila pri starostni skupini 20–49,9 let. Groba incidenčna stopnja primerov po statističnih regijah izvajalcev zdravstvenih storitev je prikazala, da je bila med letoma 2008 in 2020 na primarni zdravstveni ravni najvišja stopnja v primorsko-notranjski, na sekundarni v obalno-kraški regiji.

Ključne besede: epidemiologija, migrena, Slovenija

SUMMARY

Migraine is one of the most common health disorders. The epidemiology of migraine in Slovenia is not widely researched. Data on migraine was obtained separately for the primary and secondary/tertiary levels, with no known link between the data. Only an estimation of the incidence of migraine in Slovenia is given, while the estimation of prevalence is not possible due to lack of data. Primary and secondary healthcare data showed a higher incidence of headache in women. The highest share of migraine on the primary level was represented by unspecified migraine, while on the secondary level the largest share was represented by migraine without aura. Migraine was more common between the ages of 30 and 49.9. The number of migraine cases by statistical regions of healthcare providers showed that the highest migraine rates were recorded in the Osrednjeslovenska, Podravska and Savinjska regions. The highest raw incidence rate was in the 30–49.9 years age group. The raw incidence rate by statistical regions of healthcare providers was the highest in the Primorska-Notranjska region on the primary level and in the Obalna-Kraška region on the secondary level.

Key words: epidemiology, migraine, Slovenia.



UVOD

Migrena je kompleksna motnja, okarakterizirana z epizodami zmerne do hudega glavobola, ki se največkrat pojavi enostransko in je povezan s slabostjo, foto in fonofobijo. Beseda migrena izvira iz starogrške besede hemikranija, ki so jo kasneje latinizirali v hemigraneja. Francoski prevod te besede je migrena (1).

Migrena je pogost vzrok onesposobljenosti in odsotnosti na delovnem mestu. Migrenski napad je kompleksen možganski dogodek, ki se odvija v urah do dneh v ponavljajočih se epizodah. Najpogostejša vrsta migrene je migrena brez avre (75 %).

Po Mednarodnem združenju za glavobol (International Headache Society) se migrena deli na (2):

- migrena brez avre
- migrena z avro
- kronična migrena
- migrena z zapleti
 - migrenski status
 - vztrajajoča avra brez infarkta
 - migrenski infarkt
 - epileptični napad, sprožen z migrensko avro
- možna migrena
- epizodični sindromi, ki so morebiti povezani z migreno
 - ponavljajoče se motnje GI
 - benigna paroksizmalna vrtoglavica
 - benigni paroksizmalni tortikolis

Migrena je visoko prevalentno obolenje, ki prizadene okrog 12 % prebivalstva, od tega jo vsako leto doživi 17 % žensk in 6 % moških (3–5). Prevalenca je najvišja v Severni Ameriki, najnižja v Afriki. Je drugi najpogostejši vzrok onesposobljenosti in četrti do peti razlog obravnav v urgentni službi (6–7). Prevalenca narašča do 35–39 leta starosti, padec je opazen v kasnejših letih, zlasti po menopavzi (4).

V prispevku so prikazani dostopni podatki o epidemiologiji migrene v Sloveniji.

METODE

Podatke o migreni izvajalci zdravstvenih storitev (zdravstveni domovi, zasebniki, bolnišnice) posredujejo Nacionalnemu inštitutu za javno zdravje (NIJZ) v obliki diagnostičnih kod Mednarodne klasifikacije bolezni 10 (MKB-10), pri čemer je treba upoštevati diagnostične kode, ki so povezane s pojavnostjo migrene (tabela 1). Posamezne dvomestne diagnostične kode so razdeljene v tri- ali štirimestne kode, ki podrobno opredeljujejo bolezensko stanje (tabela 2).

Tabela 1. Diagnostične kode MKB-10, povezane s pojavnostjo migrene

G43	MIGRENA
-----	---------

Tabela 2. Podrobnejše diagnostične kode MKB-10, povezane s pojavnostjo glavobola

G43.0	MIGRENA BREZ AVRE (NAVADNA MIGRENA)
G43.1	MIGRENA Z AVRO (KLASIČNA MIGRENA)
G43.2	STATUS MIGRAENOSUS
G43.3	MIGRENA Z ZAPLETI
G43.8	DRUGE VRSTE MIGRENA
G43.9	MIGRENA, NEOPREDELJENA

Podatki so bili porazdeljeni po spolu, diagnostičnih kodah, starostnih skupinah in statističnih regijah izvajalcev zdravstvenih storitev. Pridobljeni so bili posebej s primarne in sekundarne/terciarne zdravstvene ravni (specialistična zunajbolnišnična obravnava, bolnišnična obravnava). Povezava med podatki primarne in sekundarne/terciarne zdravstvene ravni ni znana, zaradi česar je bila analiza podatkov opravljena posebej za primarno in sekundarno/zdravstveno raven. Konkretnjših podatkov za oceno prevalenčne stopnje ni.

Opazovano obdobje je bilo med letoma 2008 in 2020 za primarno in sekundarno zdravstveno raven ter 2013 in 2020 za bolnišnične obravnave. Podatki o številu prebivalstva so bili pridobljeni s portala Statističnega urada Republike Slovenije (SURS).

Za primarno in sekundarno zdravstveno raven se je najprej analiziralo število primerov ob prvem obisku po spolu, diagnostičnih kodah, starostnih skupinah in statističnih regijah izvajalcev zdravstvenih storitev. Iz teh podatkov so se izračunala povprečna razmerja med različnimi migrenskimi glavoboli, ocenila se je groba incidenčna stopnja migrene po diagnostičnih kodah in statističnih regijah izvajalcev zdravstvenih storitev. Groba incidenčna stopnja je podatek o številu novih primerov bolezni ali številu umrlih, preračunana na 100.000 prebivalcev opazovane populacije.

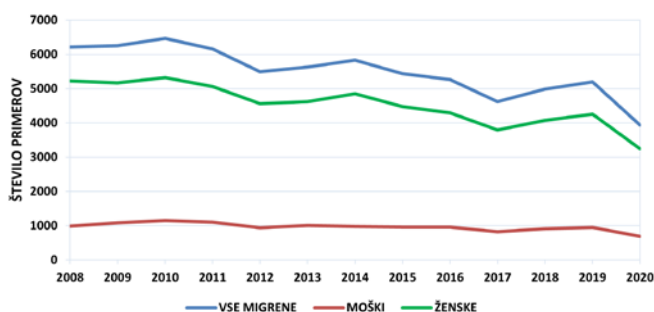
Za bolnišnično obravnavo se je zaradi majhnega števila podatkov analiziralo le število primerov po spolu, diagnostičnih kodah, starostnih skupinah in statističnih regijah izvajalcev zdravstvenih storitev.

REZULTATI

Absolutne vrednosti

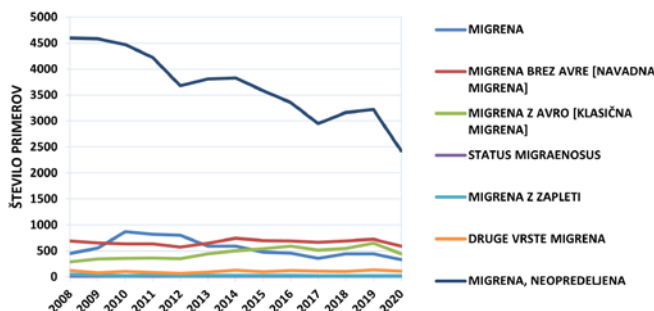
Primarna zdravstvena raven

Na primarni zdravstveni ravni se je pokazalo postopno padanje števila vseh primerov migrene ob prvem obisku med letoma 2008 in 2020, zlasti pri ženskah (slika 1). Več primerov migrene je bilo pričakovano pri ženskah kot pri moških. Povprečno razmerje med številom vseh primerov migrene med ženskami in moškimi med letoma 2008 in 2020 je bilo 4,7 : 1. Leta 2020 je bilo število vseh primerov migrene med ženskami 3247, pri moških 689, vendar je pri tem treba upoštevati vpliv pandemije covid-19.



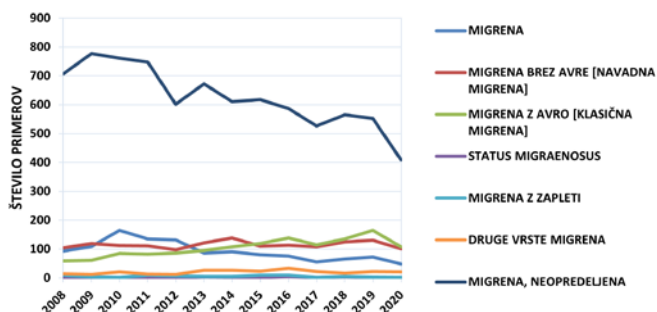
Slika 1. Število primerov migrene na primarni zdravstveni ravni ob prvem obisku med letoma 2008 in 2020

Analiza podatkov po diagnostičnih kodah MKB-10 je pokazala, da je bilo največ migren ob prvem obisku na primarni zdravstveni ravni med letoma 2008 in 2020 uvrščenih med neopredeljene migrene (slika 2).

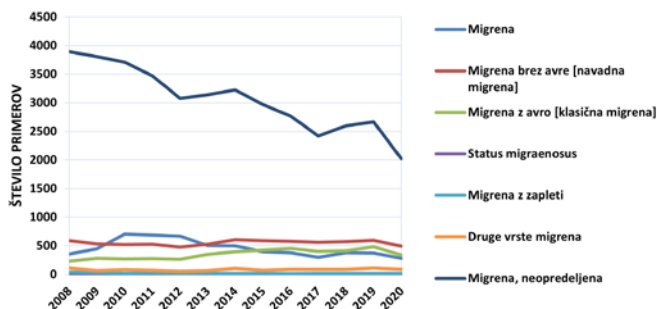


Slika 2. Število primerov migrene na primarni zdravstveni ravni ob prvem obisku po diagnostičnih kodah MKB-10 med letoma 2008 in 2020

Podobno je bilo opaziti pri moških in ženskah (sliki 3 in 4).

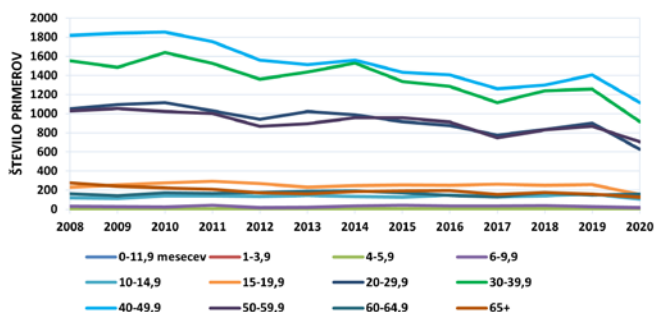


Slika 3. Število primerov migrene pri moških na primarni zdravstveni ravni ob prvem obisku po diagnostičnih kodah MKB-10 med letoma 2008 in 2020



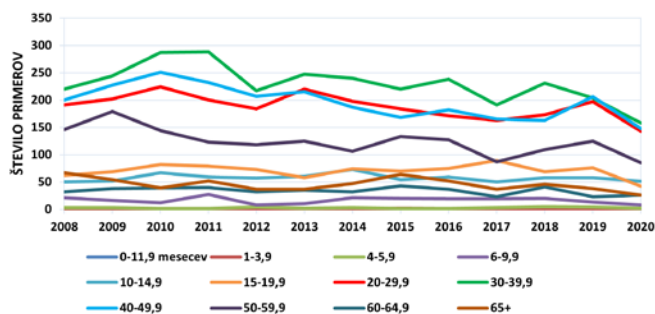
Slika 4. Število primerov migrene pri ženskah na primarni zdravstveni ravni ob prvem obisku po diagnostičnih kodah MKB-10 med letoma 2008 in 2020

Po starostnih skupinah se je pokazalo, da so bili prvi obiski zaradi migrene pogostejši pri starostni skupini 30–49,9 let (slika 5). Ob tem je bilo opaziti trend padanja letnega števila primerov.



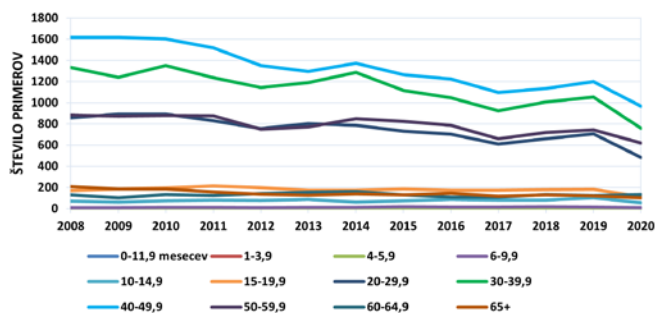
Slika 5. Število primerov vseh migren na primarni zdravstveni ravni ob prvem obisku po starostnih skupinah med letoma 2008 in 2020

Podobno je bilo opaziti pri moških s to razliko, da v letih 2019 in 2020 ni bilo pomembnejše razlike med starostnimi skupinami 20–29,9 let, 30–39,9 let in 40–49,9 let (slika 6).



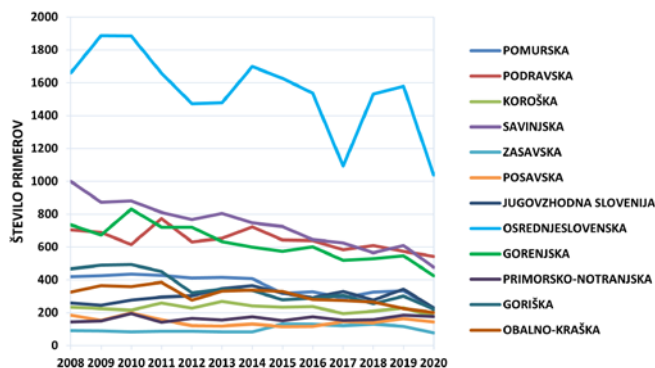
Slika 6. Število primerov vseh migren pri moških na primarni zdravstveni ravni ob prvem obisku po starostnih skupinah med letoma 2008 in 2020

Pri ženskah je glede na veliko večje število primerov migrenskih glavobolov pričakovano več primerov pri starostni skupini 30–49,9 let (slika 7).



Slika 7. Število primerov vseh migren pri ženskah na primarni zdravstveni ravni ob prvem obisku po starostnih skupinah med letoma 2008 in 2020

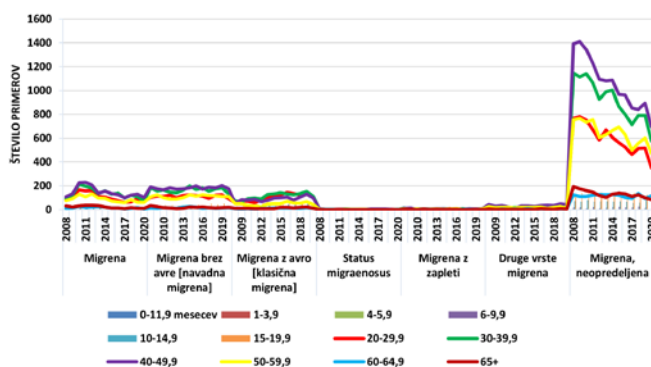
Ob tem je pri ženskah in moških opaziti trend padanja letnega števila primerov.



Slika 8. Število primerov migrene po statističnih regijah izvajalcev primarnih zdravstvenih storitev ob prvem obisku med letoma 2008 in 2020

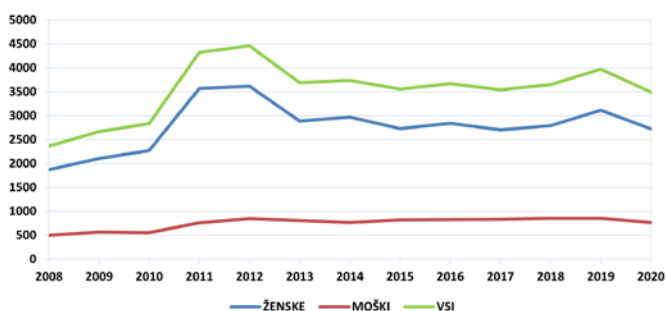
Število primerov migrene po statističnih regijah izvajalcev je pokazalo, da so največ primerov migrene ob prvem pregledu imeli v osrednjeslovenski regiji. Sledili sta podravska in savinjska regija, kar je bilo skladno s številom prebivalcev po posameznih regijah (slika 8)

Analiza števila primerov po starostnih skupinah in diagnostičnih kodah MKB-10 pokaže, da je največje število primerov v skupini z diagnostično kodo neopredeljena migrena in starostni skupini 40–49,9 let (slika 9). Ob tem je zlasti pri omenjeni kodi opaziti znaten padec števila primerov v starostni skupini 20–59,9 let, kar lahko nakazuje na ustreznejše kodiranje migrenskih glavobolov.



Slika 9. Število primerov vseh migren na primarni zdravstveni ravni ob prvem obisku po starostnih skupinah in diagnostičnih kodah MKB-10 med letoma 2008 in 2020

Sekundarna in terciarna zdravstvena raven (specialistična zunajbolnišnična obravnava)

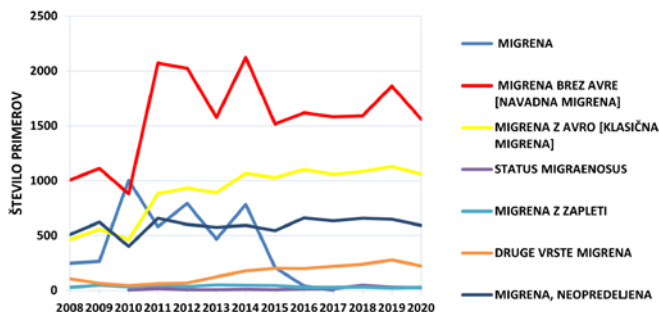


Slika 10. Število primerov migrene na sekundarni zdravstveni ravni ob prvem obisku med letoma 2008 in 2020

Na sekundarni in terciarni zdravstveni ravni (specialistična zunajbolnišnična obravnava) se je pokazalo podobno število vseh primerov migrene ob prvem obisku med letoma 2008 in 2020 (slika 10). Večje število vseh primerov migrene je bilo pričakovano pri ženskah kot pri moških. Povprečno razmerje

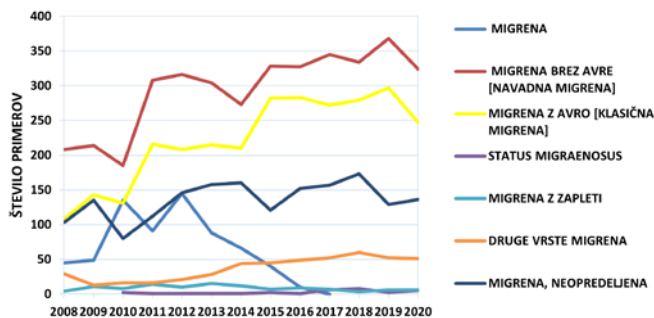
med številom vseh primerov migrene med ženskami in moškimi med letoma 2008 in 2020 je bilo 3,7 : 1. Leta 2020 je bilo število vseh primerov migrene med ženskami 2721, pri moških 769, vendar je pri tem treba upoštevati vpliv pandemije covid-19.

Analiza podatkov po diagnostičnih kodah MKB-10 je pokazala, da je bilo največje število migren ob prvem obisku na sekundarni zdravstveni ravni med letoma 2008 in 2020 uvrščenih med migreno brez avre (slika 11). Sledile so migrene z avro.



Slika 11. Število primerov migrene na sekundarni zdravstveni ravni ob prvem obisku diagnostičnih kodah po MKB-10 med letoma 2008 in 2020

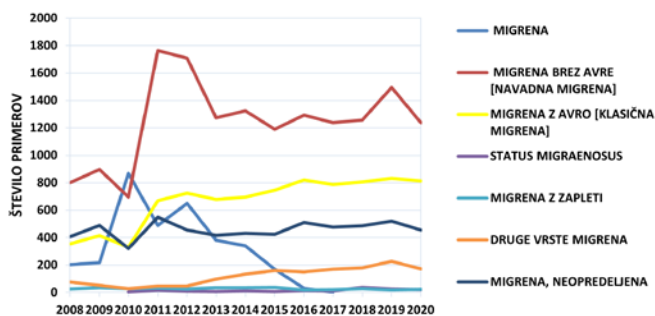
Podobno je bilo opaziti pri moških in ženskah (sliki 12 in 13).



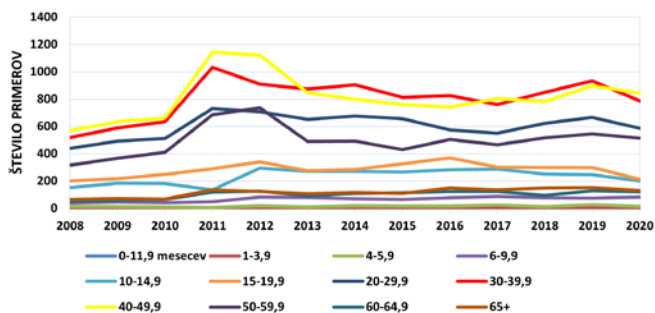
Slika 12. Število primerov migrene pri moških na sekundarni zdravstveni ravni ob prvem obisku po diagnostičnih kodah MKB-10 med letoma 2008 in 2020

Po starostnih skupinah se je pokazalo, da so bili prvi obiski zaradi migrene pogostejši pri starostni skupini 30–49,9 let (slika 14). Ob tem je bilo opaziti trend padanja letnega števila primerov.

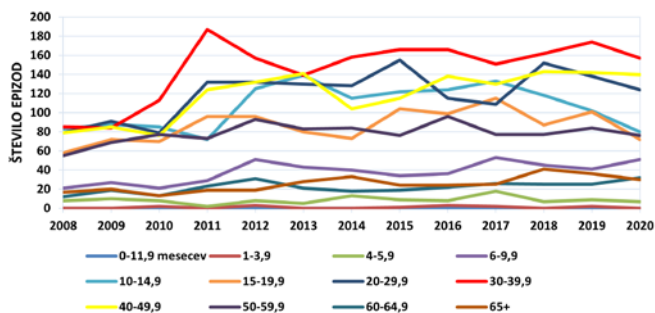
Podobno je bilo opaziti pri moških in ženskah (sliki 15 in 16).



Slika 13. Število primerov migrene pri ženskah na sekundarni zdravstveni ravni ob prvem obisku po diagnostičnih kodah MKB-10 med letoma 2008 in 2020

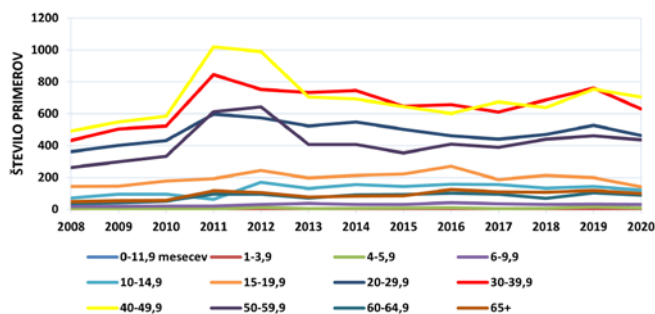


Slika 14. Število primerov vseh migren na sekundarni zdravstveni ravni ob prvem obisku po starostnih skupinah med letoma 2008 in 2020

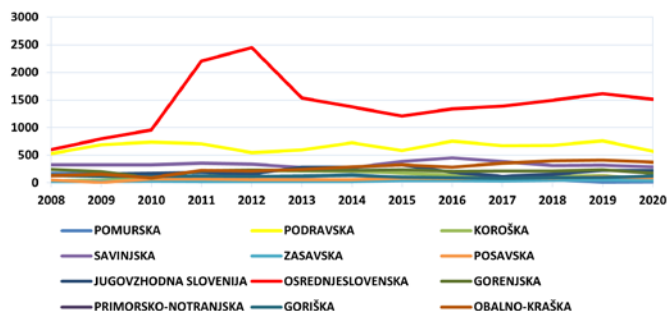


Slika 15. Število primerov vseh migren pri moških na sekundarni zdravstveni ravni ob prvem obisku po starostnih skupinah med letoma 2008 in 2020

Število primerov migrene po statističnih regijah izvajalcev je pokazalo, da so največ primerov migrene ob prvem pregledu imeli v osrednjeslovenski regiji. Sledili sta podravska in savinjska regija, kar je bilo skladno s številom prebivalcev po posameznih regijah (slika 17).

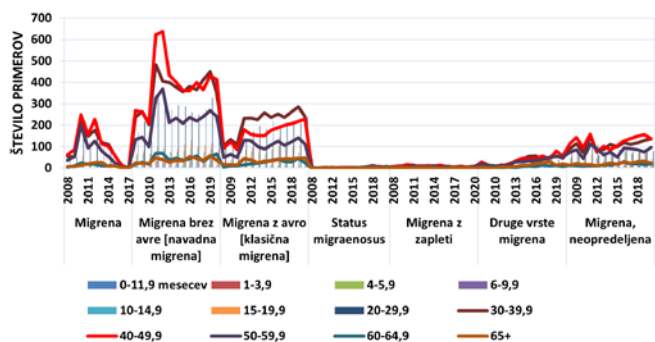


Slika 16. Število primerov vseh migren pri ženskah na sekundarni zdravstveni ravni ob prvem obisku po starostnih skupinah med letoma 2008 in 2020



Slika 17. Število primerov migrene po statističnih regijah izvajalcev na sekundarni zdravstveni ravni ob prvem obisku med letoma 2008 in 2020

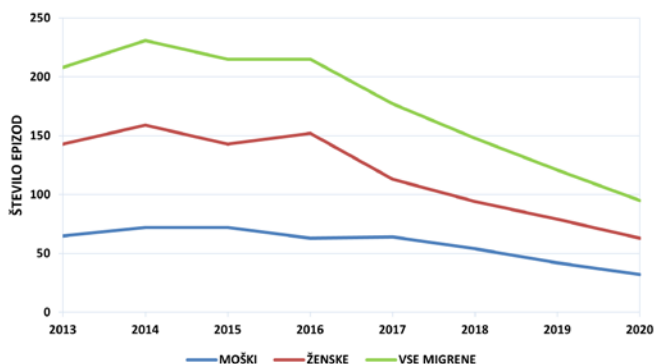
Analiza števila primerov po starostnih skupinah in diagnostičnih kodah MKB-10 pokaže, da je največje število primerov v skupini z diagnostično kodo neopredeljena migrena brez avre in starostni skupini 40–49,9 let (slika 18).



Slika 18. Število primerov vseh migren na sekundarni zdravstveni ravni ob prvem obisku po starostnih skupinah in diagnostičnih kodah MKB-10 med letoma 2008 in 2020

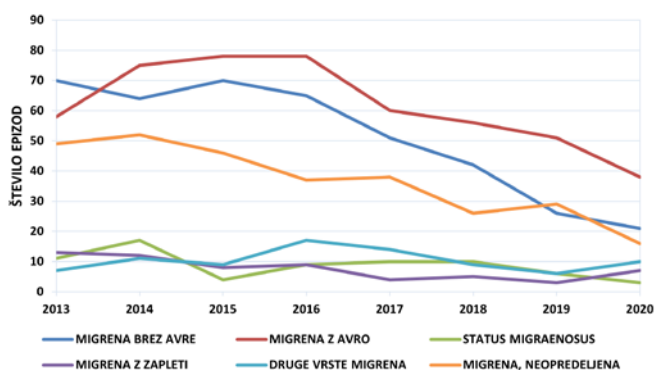
Sekundarna in terciarna zdravstvena raven (bolnišnična obravnava)

V primerjavi s številom obravnavanih primerov migrene na primarni in sekundarni (specialistična zunajbolnišnična obravnava) zdravstveni ravni je število obravnavanih epizod v bolnišnicah manjše (slika 19). Opazno je zmanjševanje števila epizod, zlasti po letu 2016 in pri ženskah. Poleg tega je opazno nekoliko večje število primerov pri ženskah kot pri moških.



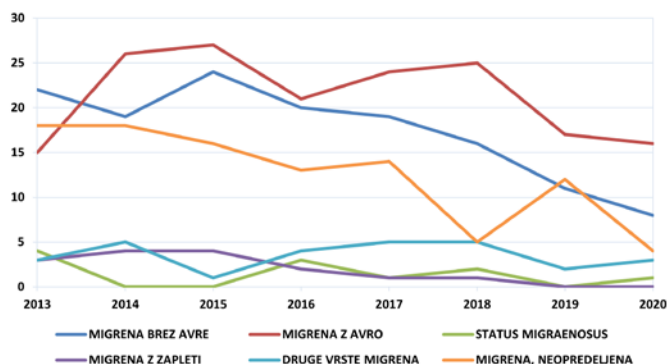
Slika 19. Število obravnavanih epizod vseh migren na sekundarni in terciarni zdravstveni ravni med letoma 2013 in 2020

Število obravnavanih epizod po diagnostičnih kodah MKB-10 kaže, da je bilo v zadnjih letih na sekundarni in terciarni zdravstveni ravni največ obravnavanih migren brez avre, sledile so ji migrene z avro (slika 20).

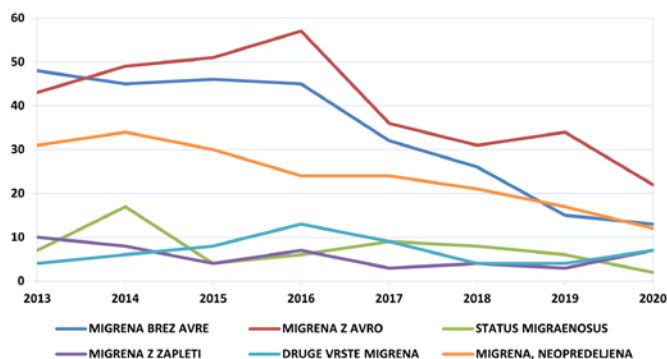


Slika 20. Število obravnavanih epizod migren na sekundarni in terciarni zdravstveni ravni po diagnostičnih kodah MKB-10 med letoma 2013 in 2020

Podobno je bilo opaziti pri moških in ženskah (sliki 21 in 22).

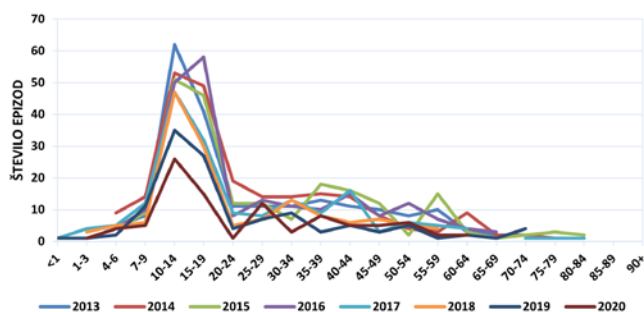


Slika 21. Število obravnavanih epizod migren pri moških na sekundarni in terciarni zdravstveni ravni po diagnostičnih kodah MKB-10 med letoma 2013 in 2020

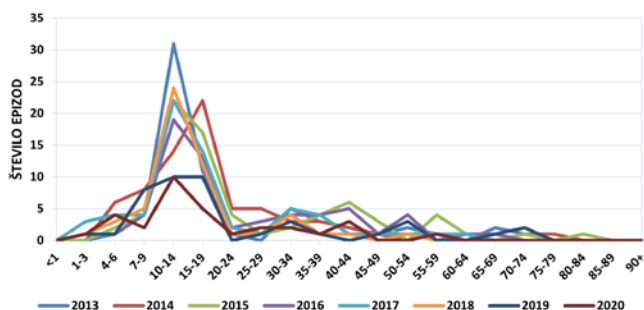


Slika 22. Število obravnavanih epizod migren pri ženskah na sekundarni in terciarni zdravstveni ravni po diagnostičnih kodah MKB-10 med letoma 2013 in 2020

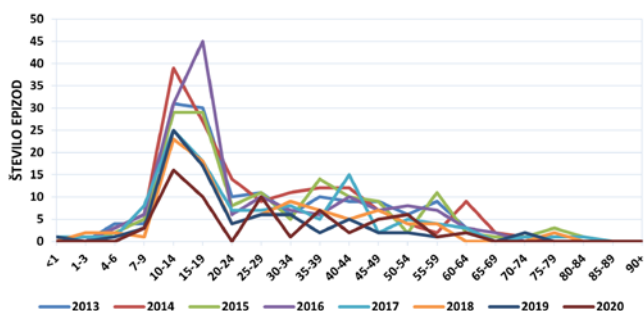
Analiza števila obravnavanih epizod migren po starostnih skupinah je pokazala, da je bilo največje število obravnavanih primerov znotraj starostne skupine 10–19 let (slika 23). Enako se je pokazalo pri moških in ženskah (sliki 24 in 25).



Slika 23. Število obravnavanih epizod migren na sekundarni in terciarni zdravstveni ravni po starostnih skupinah med letoma 2013 in 2020

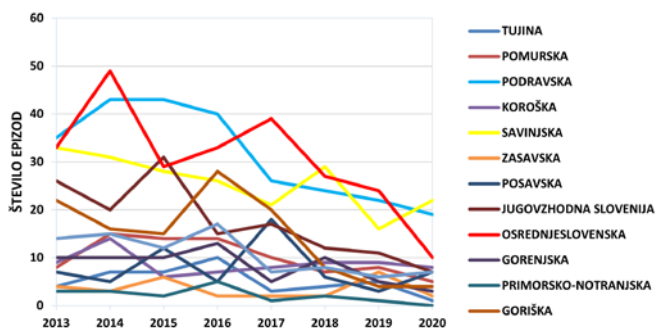


Slika 24. Število obravnavanih epizod migren pri moških na sekundarni in terciarni zdravstveni ravni po starostnih skupinah med letoma 2013 in 2020



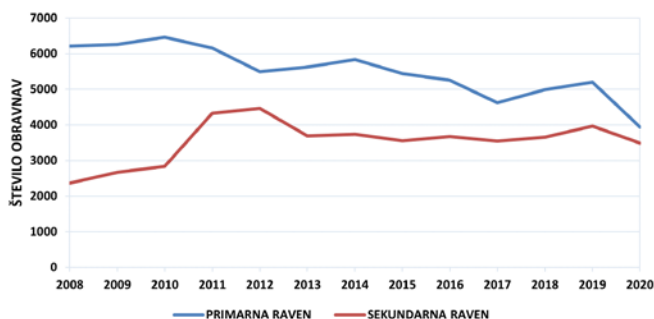
Slika 25. Število obravnavanih epizod migren pri moških na sekundarni in terciarni zdravstveni ravni po starostnih skupinah med letoma 2013 in 2020

Po statističnih regijah zdravstvenih ustanov se je pokazalo, da je bilo največje število obravnavanih epizod migrene v osrednjeslovenski, podravski in savinjski regiji, kar je skladno s številom prebivalcev (slika 26).



Slika 26. Število obravnavanih epizod migrene na sekundarni in terciarni zdravstveni ravni po statističnih regijah med letoma 2013 in 2020

Primerjava števila primerov migren na primarni zdravstveni ravni in števila epizod migren na sekundarni zdravstveni ravni je pokazala na postopno enačenje letnega števila obravnav v zadnjih letih (slika 27).

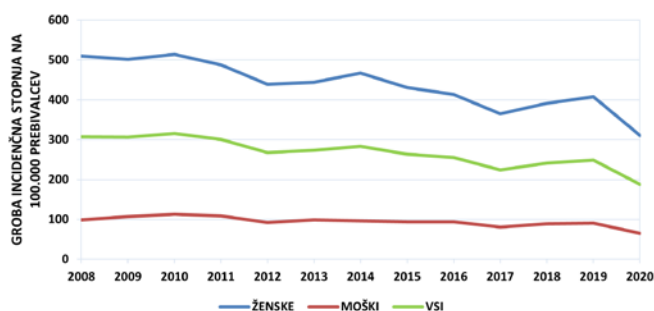


Slika 27. Stevilo obravnavanih primerov migren na primarni in sekundarni zdravstveni ravni

Incidenčna stopnja

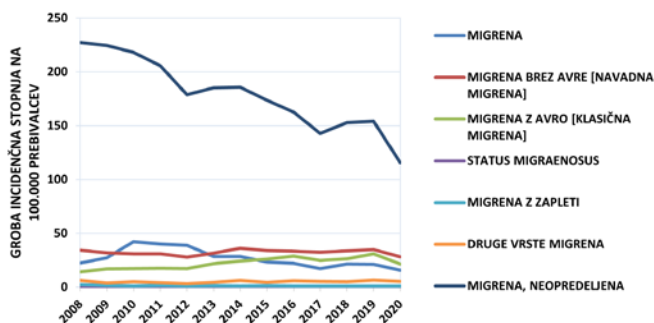
Primarna zdravstvena raven

Groba incidenčna stopnja primerov migrene ob prvem obisku na primarni zdravstveni ravni je podobno kot pri številu primerov glavobola ob prvem obisku prikazala postopno padanje grobe incidenčne stopnje migrene med letoma 2008 do 2020 (slika 28). Višjo grobo incidenčno stopnjo so imele ženske v primerjavi z moškimi, pri čemer je bil tudi trend padanja incidenčne stopnje bolj opazen pri ženskah kot pri moških. Povprečna groba incidenčna stopnja migrene med letoma 2008 in 2020 je bila 267 na 100.000 prebivalcev, pri moških 94 na 100.000 prebivalcev in pri ženskah 437 na 100.000 prebivalcev.



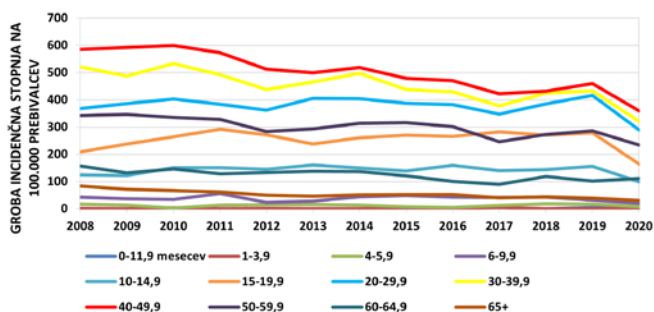
Slika 28. Groba incidenčna stopnja primerov migrene na 100.000 prebivalcev ob prvem obisku na primarni zdravstveni ravni med letoma 2008 in 2020

Groba incidenčna stopnja primerov migrene ob prvem obisku na primarni zdravstveni ravni po posameznih diagnostičnih kodah MKB-10 je prikazala daleč najvišjo incidenčno stopnjo pri neopredeljenih migrenah (slika 29).



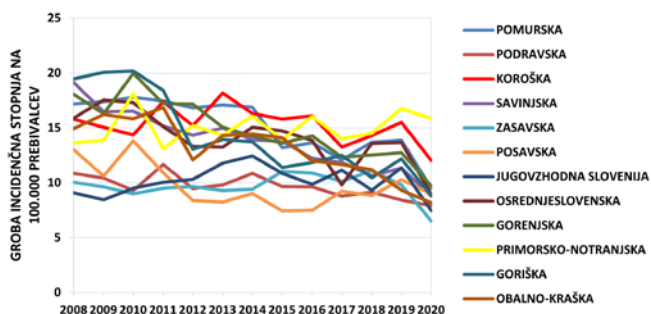
Slika 29. Groba incidenčna stopnja primerov migrene na 100.000 prebivalcev ob prvem obisku na primarni zdravstveni ravni po posameznih diagnostičnih kodah MKB-10 med letoma 2008 in 2020

Groba incidenčna stopnja po starostnih skupinah je prikazala, da je bila ta najvišja v starostni skupini 40–49,9 let, sledili sta starostni skupini 30–39,9 let in 20–29,9 let (slika 30).



Slika 30. Groba incidenčna stopnja migren na primarni zdravstveni ravni ob prvem obisku po starostnih skupinah med letoma 2008 in 2020

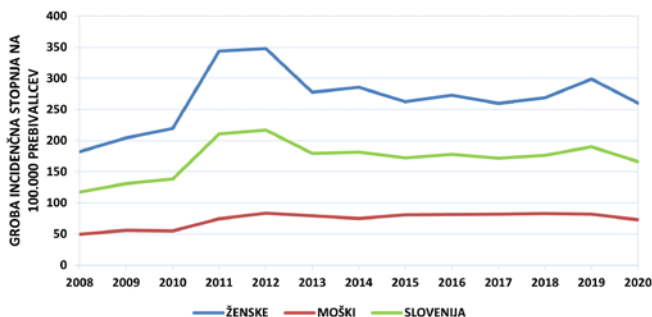
Groba incidenčna stopnja primerov migrene po statističnih regijah izvajalcev zdravstvenih storitev je prikazala, da je bila v zadnjih letih najvišja v primorsko-notranjski regiji (slika 31).



Slika 31. Groba incidenčna stopnja primerov migrene na 100.000 prebivalcev po statičnih regijah izvajalcev primarne zdravstvene ravni med letoma 2008 in 2020

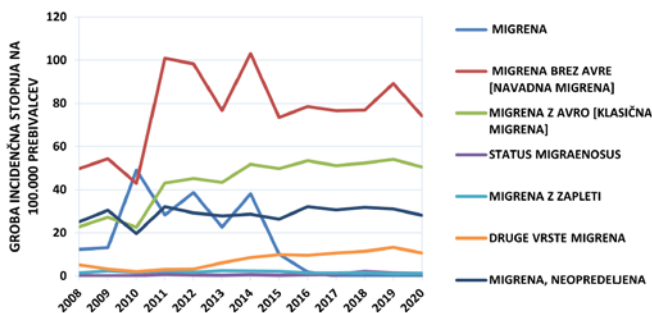
Sekundarna zdravstvena raven

Groba incidenčna stopnja primerov migrene na sekundarni zdravstveni ravni je prikazala postopno višanje grobe incidenčne stopnje migrene med letoma 2008 do 2012 s padcem v letu 2013 in približno enakim številom po letu 2014 (slika 32). Višjo grobo incidenčno stopnjo so imele ženske v primerjavi z moškimi. Povprečna groba incidenčna stopnja migrene med letoma 2008 in 2020 je bila 166 na 100.000 prebivalcev, pri moških 73 na 100.000 prebivalcev in pri ženskah 266 na 100.000 prebivalcev.



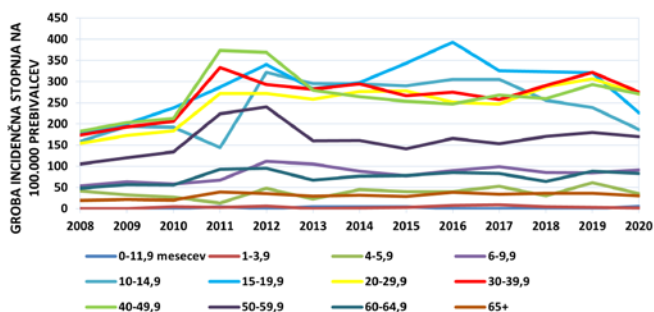
Slika 32. Groba incidenčna stopnja primerov migrene na 100.000 prebivalcev na sekundarni zdravstveni ravni med letoma 2008 in 2020

Groba incidenčna stopnja primerov migrene na sekundarni zdravstveni ravni po posameznih diagnostičnih kodah MKB-10 je prikazala daleč najvišjo incidenčno stopnjo pri migreni brez avre (slika 33).



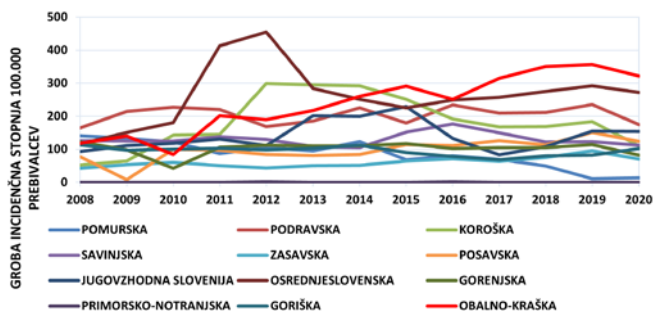
Slika 33. Groba incidenčna stopnja primerov migrene na 100.000 prebivalcev na sekundarni zdravstveni ravni po posameznih diagnostičnih kodah MKB-10 med letoma 2008 in 2020

Groba incidenčna stopnja po starostnih skupinah je prikazala, da je bila ta v letu 2020 najvišja v starostni skupini 30–39,9 let, sledili sta starostni skupini 40–49,9 let in 20–29,9 let (slika 34).



Slika 34. Groba incidenčna stopnja migren na sekundarni zdravstveni ravni po starostnih skupinah med letoma 2008 in 2020

Groba incidenčna stopnja primerov migrene po statističnih regijah izvajalcev zdravstvenih storitev je prikazala, da je bila v zadnjih letih najvišja v obalno-kraški regiji (slika 35).



Slika 35. Groba incidenčna stopnja primerov migrene na 100.000 prebivalcev po statističnih regijah izvajalcev sekundarne zdravstvene ravni med letoma 2008 in 2020

RAZPRAVLJANJE

V Sloveniji še vedno ni registra bolnikov z glavobolom. Primeri migrene s primarne in sekundarne/terciarne zdravstvene ravni so v določeni meri lahko isti, zaradi česar primere primarne in sekundarne/terciarne zdravstvene ravni obravnavamo ločeno. Večina diagnostičnih kod MKB-10 izvira s primarne zdravstvene ravni. Ob tem se poraja dvom o pravilnosti šifriranja podatkov, ker izvajalci zdravstvenih storitev na primarni in sekundarni zdravstveni ravni lahko napačno kodirajo vrste migrenskega glavobola po MKB-10. Na podlagi omenjenih dejstev se lahko zaključi, da se iz pridobljenih podatkov lahko poda le grobo oceno incidence migrene v Sloveniji, medtem ko ocene prevalence ni možno podati.

Podatki s primarne in sekundarne zdravstvene ravni so pokazali večje število primerov migrene pri ženskah in moških, kar je skladno z izsledki tujih študij (8, 9). Ocenjeno povprečno razmerje med ženskami in moškimi med letoma 2008

in 2020 na primarni zdravstveni ravni je bilo 4,7 : 1, na sekundarni 3,7 : 1, kar je skladneje z izsledki tujih študij (10, 11). Ob tem je bil opažen padec števila vseh primerov migrene na primarni zdravstveni ravni po letu 2010, medtem ko tega na sekundarni ni bilo opaziti. Po letu 2010 je bilo na sekundarni zdravstveni ravni sprva opaziti dvig števila primerov, po letu 2012 sprva padec in kasneje približno enako število primerov. V letu 2020 se padec števila vseh primerov lahko pripiše pandemiji covid-19. Razlog padca števila primerov na primarni zdravstveni ravni ni znan.

Največje število migren ob prvem obisku na primarni zdravstveni ravni so predstavljale neopredeljene migrene (G43.9), na sekundarni zdravstveni ravni migrene brez avre (G43.0). Ob tem je nakazano pravilnejše kodiranje šifer MKB-10 na sekundarni zdravstveni ravni, kjer bolnike z glavobolom migrenskega tipa obravnavajo nevrologi.

Ocene razmerij posameznih vrst migrenskih glavobolov po kodah MKB-10 med ženskami in moškimi so pokazale, da je bilo na primarni zdravstveni ravni pri migreni brez avre (G43.0) razmerje 4,8 : 1, migreni z avro (G43.1) 3,5 : 1, migrenskem statusu (G43.2) 5,3 : 1, migreni z zapleti (G43.3) 6,6 : 1, drugi vrsti migren (G43.8) 4,5 : 1 in neopredeljenih migrenah (G43.9) 4,9 : 1. Na sekundarni zdravstveni ravni je bilo pri migreni brez avre (G43.0) razmerje 4,2 : 1, migreni z avro (G43.1) 3,0 : 1, migrenskem statusu (G43.2) 7,6 : 1, migreni z zapleti (G43.3) 3,8 : 1, drugi vrsti migren (G43.8) 3,1 : 1 in neopredeljenih migrenah (G43.9) 3,5 : 1. V primerjavi s tujimi študijami so bile ocene razmerij podane na osnovi primerov ob obisku in ne na podlagi podatkov o prevalenčnih stopnjah, ker teh ni. Tuje študije so pokazale, da je razmerje med ženskami in moškimi pri migreni brez avre 2,8–3,6 : 1 (10). Podobno razmerje je pri migreni z avro (11).

Po starostnih skupinah se je pokazalo, da so bili obiski zaradi migrene pogostejši pri starostni skupini 30–49,9 let, tako na primarni kot na sekundarni ravni. Do 50. leta je opazen trend naraščanja, za tem padanja števila primerov. V primerjavi z ženskami so moški imeli vrh števila primerov pomaknjen k mlajši starostni skupini (30–39,9 let, ženske 40–49,9 let). Migrene brez avre so bile pogostejše pri starostni skupini 40–49,9 let, migrene z avro 30–39,9 let, migrenskem statusu 40–49,9 let, migrene z zapleti 40–49,9 let, drugi vrsti migrene 40–49,9 let in neopredeljeni migreni 40–49,9 let, tako na primarni kot sekundarni zdravstveni ravni. Tudi v teh primerih je pojavnost podobna kot v tujini (9).

Število primerov migren po regijah izvajalcev zdravstvenih storitev je pokazalo, da so najvišje število migren ob pregledu na primarni in sekundarni zdravstveni ravni imeli v osrednjeslovenski regiji, sledili sta podravska in savinjska regija, kar je skladno s številom prebivalcev po posameznih regijah.

Groba incidenčna stopnja primerov migren ob prvem obisku na primarni in sekundarni zdravstveni ravni je pokazala, da je bila na primarni zdravstveni

ravni najvišja v starostni skupini 40–49,9 let, medtem ko je na sekundarni ravni bila največkrat najvišja v starostni skupini 15–19,9 let, v zadnjih dveh opazovanih letih v starostni skupini 30–39,9 let.

Groba incidenčna stopnja primerov migren po statističnih regijah izvajalcev zdravstvenih storitev je prikazala, da je bila v zadnjih letih najvišja stopnja na primarni zdravstveni ravni v primorsko-notranjski regiji, na sekundarni v obalno-kraški regiji.

V primeru bolnišničnih obravnav so večino predstavljali primeri migren z avro. Največje število obravnavanih epizod je bilo znotraj starostne skupine 10–14,9 let, tako pri moških in ženskah. Po statističnih regijah bolnišnic se je pokazalo, da je bilo največje število obravnavanih epizod v osrednjeslovenski, podravski in savinjski regiji, kar je skladno s številom prebivalcev.

ZAKLJUČEK

Prispevek je poleg potrebe po ustreznejših opredelitvah vrst migren pokazal tudi, da je treba uvesti register glavobolov za natančno oceno epidemiologije migrene v Sloveniji.

LITERATURA

1. Rose FC. *The history of migraine from Mesopotamian to Medieval times. Cephalalgia.* 1995;15 Suppl 15:1–3.
2. *Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia.* 2018;38(1):1–211.
3. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S et al. *Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. Headache.* 2001;41(7):646–57.
4. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M et al. *AMPP Advisory Group. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. Neurology.* 2007;68(5):343–49.
5. Vetvik KG, MacGregor EA. *Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. Lancet Neurol.* 2017;16(1):76–87.
6. *GBD 2016 Headache Collaborators. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol.* 2018;17(11):954–76.
7. Burch R, Rizzoli P, Loder E. *The Prevalence and Impact of Migraine and Severe Headache in the United States: Figures and Trends From Government Health Studies. Headache.* 2018;58(4):496–505.
8. Zwart JA, Dyb G, Holmen TL et al. *The prevalence of migraine and tension-type headaches among adolescents in Norway: The Nord-Trøndelag Health Study (Head-Hunt). Cephalalgia* 2004;24:373–79.
9. Rasmussen BK. *Epidemiology of headache. Cephalalgia* 2001;21:774–77.
10. Cucurachi L, Devetak M, Torelli P et al. *Gender ratio of migraine without aura: observations over time. Neurol Sci.* 2006;27:47–50.

11. Rasmussen BK, Olesen J. Migraine with aura and migraine without aura: an epidemiological study. *Cephalalgia*. 1992;12(4):221–28.

PRIPRAVA PACIENTA Z MIGRENO NA PRIMARNI RAVNI ZA NAPREDNO ZDRAVLJENJE

PREPARING A MIGRAINE PATIENT FOR ADVANCED TREATMENT AT THE PRIMARY LEVEL

Mihaela Strgar Hladnik

POVZETEK

Migrena je ena najpogostejših onesposablajočih nevroloških bolezni, ki funkcionalno in emocionalno prizadene 12 % odrasle populacije v času posameznikovih delovnih in reproduktivnih let. Zdravnik družinske medicine (ZDM) je prvi zdravnik, s katerim se sreča bolnik z migreno, ki mu predpiše ustrezno zdravilo za zdravljenje akutnih napadov. Kadar migrena kljub ustrezni akutni terapiji pomembno negativno vpliva na bolnikovo življenje, ima bolnik več kot 4 napade na mesec in čezmerno uporablja zdravila za zdravljenje akutnih napadov, ZDM predpiše preventivno zdravilo iz skupin antidepresivov, antagonistov kalcijevih kanalčkov, blokatorji receptorjev beta ali nevromodulatorjev. Slaba prenosljivost in stranski učinki so omejitve dosedanje preventivne terapije. Monoklonska protitelesa, zaviralci peptida, povezanega s kalcitoninom (CGRP), so nova skupina preventivnih zdravil z zelo dobrim varnostnim profilom. Ob neuspešnem zdravljenju z zdravili iz dveh različnih preventivnih skupin ZDM napoti bolnika k nevrologu za predpis monoklonskih protiteles, usmerjenih proti CGRP.

Ključne besede: migrena, monoklonska protitelesa proti-CGRP, preventivno zdravljenje, zdravnik družinske medicine

SUMMARY

Migraine is one of the most common neurological disabling diseases, affecting 12% of the adult population functionally and emotionally during their prime working and reproductive years. It is the general practitioner (GP) who sees the patient with headache first and prescribes acute treatment. When, despite appropriate acute therapy, migraine has a significant negative impact on the patient's life, the patient has more than four attacks per month and overuses drugs to treat acute attacks, the GP prescribes a preventive drug from the groups of antidepressants, calcium channel antagonists, beta blockers or neuromodulators. Side effects and poor tolerability of treatment are important limitations of current preventive medicine. Monoclonal antibodies, inhibitors of the calcitonin-related peptide (CGRP), are a new group of preventive drugs with a very good safety profile. In case of unsuccessful treatment with drugs from two different prevention groups, the GP refers the patient to a neurologist for the prescription of monoclonal antibodies against CGRP.

Key words: family doctor, inhibitors of the calcitonin-related peptide (CGRP), migraine, monoclonal antibodies, preventive treatment.

UVOD

Migrena je onesposablajoča bolezen, katere razširjenost je ocenjena na 17 % žensk in 6 % moških (1). ZDM se prvi sreča z bolnikom z glavobolom, mu ob ustreznih diagnostičnih merilih postavi diagnozo migrena in predpiše ustrezna zdravila za zdravljenje akutnega napada (2, 3). 50 % migrenskih bolnikov kljub akutni terapiji poroča o hudih napadih glavobola, ki pomembno vplivajo na njihovo kakovost življenja in zahtevajo počitek v postelji (1).

Indikacije za uvedbo preventivnega zdravila so (4, 5):

- pogosti ali dolgo trajajoči akutni napadi,
- akutni napadi, ki povzročajo hudo onesposobljenost bolnika in močno vplivajo na kakovost bolnikovega življenja,
- kontraindikacije ali hudi stranski učinki akutnega zdravila,
- neuspešno zdravljenje z akutnim zdravilom,
- tveganje za nastanek glavobola zaradi čezmerne uporabe analgetikov,
- menstrualna migrena.

Ne glede na izbor terapije začnemo preventivno zdravljenje počasi z najnižjo dozo izbranega zdravila, postopno zvišujemo do želenega cilja in doze zdravila, ki ga bolnik še prenaša (6–7). S tem omogočamo, da je preventivno zdravljenje učinkovito, izboljšamo sodelovanje bolnika in zmanjšamo možnost zapletov. Praviloma uvajamo zdravila v monoterapiji, in to zdravila prvega izbora, ki imajo dokazano najboljšo učinkovitost. Bolniku je treba pojasniti, kako deluje zdravilo in da se učinek zdravila polno izrazi z zamikom vsaj 3–6 tednov. Pogosto je za učinkovito zdravljenje potrebnih 8–12 tednov. Bolnika opozorimo na stranske učinke zdravil in mu odsvetujemo čezmerno uporabo akutnih analgetikov, zlasti opioidov in barbituratov. Dogovorimo se o ciljih in trajanju preventivnega zdravljenja, spremljanju učinkovitosti z dnevnikom glavobola in medsebojnem sodelovanju (8, 9, 10, 11). Posebno pozornost moramo nameniti ženskam v rodnem obdobju in jim odsvetovati zdravila, ki vplivajo na nosečnost in plod.

Če nismo uspešni z monoterapijo, lahko dodamo zdravilo iz druge skupine in začnemo z nižjimi dozami. Možna je tudi zamenjava med skupinami (4).

Zdravila, ki so učinkovita v preventivnem zdravljenju epizodične migrene, so:

- 1) beta blokatorji: metoprolol, propranolol, timolol,
- 2) antihipertenzivi: kandesartan, lizinopril,
- 3) antidepresivi: amitriptilin, venlafaksin,
- 4) antiepileptiki: valproat, topiramat,
- 5) proti-CGRP monoklonska protitelesa: erenumab, fremanezumab, galcenezumab, eptinezumab, rimegepant.

Bolniki imajo ob migreni zraven še sočasne bolezni in s pravilnim izborom preventivnega zdravila lahko učinkovito zdravimo tudi te bolezni (8, 12). Bolnikom, ki imajo ob migreni hipertenzijo, ne kadijo in so mlajši od 60 let, lahko uvajamo metoprolol, propranolol ali timolol, kadičcem pa verapamil. Bolnikom z depresijo ali/in anksioznostjo uvedemo amitriptilin ali venlafaksin. Ob epilepsiji predpišemo valproat ali topiramat, z nespečnostjo amitriptilin. Ob pridruženih debelosti je dobra izbira topiramat. Pri izbiri vedno upoštevamo kontraindikacije in interakcije zdravil, želje bolnika in ceno zdravila.

Beta blokatorji in antihipertenzivi z vplivom na urejenost krvnega tlaka zmanjšujejo glavobol (13).

Najbolj učinkoviti beta blokatorji pri zdravljenju migrene so metoprolol, propranolol in timolol (14). Zdravljenje začnemo postopno z nizkimi dozami. Ta zdravila niso primerna za bolnike, ki imajo sočasno zastojo srčno popuščanje, astmo, insulinsko odvisno sladkorno bolezen ali Raynaudovo bolezen. Lahko povzročijo stranske učinke, kot so omotičnost, vrtoglavica, slabost, utrujenost, letargija, motnje spanja, nočne more, depresija, motnje spomina, halucinacije, ortostatska hipotenzija, bradikardija, impotenca.

Lisinopril (10 mg/dan 1 teden, nato 20 mg/dan) je pokazal zmanjšano število ur in dni migrenskih napadov v primerjavi s placebom (15).

Kandesartan je bil učinkovit pri preventivi migrene (16). Pred začetkom zdravljenja preverimo ledvično in jetrno funkcijo. Začetna doza je 8 mg, najpogosteje učinkovita pa 16 mg. Kontraindikacije so aortna stenoza, jetrna okvara, stenoza renalne arterije, predhoden angioedem, žolčni kamni. Lahko se pojavijo stranski učinki, kot so hipotenzija, omotica, izpuščaj, hiperkaliemija, povišanje vrednosti jetrnih encimov.

Triciklični antidepresiv amitriptilin, ki ga jemljejo bolniki pred spanjem, je učinkovit v preventivnem zdravljenju migrene, lahko pa povzroča suha usta, zaprtje, tahikardijo, palpitacije, pridobivanje telesne teže, zamegljen vid in zastoje urina. Primeren je za bolnike, ki imajo sočasno depresijo, kronične bolečine ali tenzijski glavobol (17). Venlafaksin se uporablja pri sočasni generalizirani anksioznosti, paničnih motnjah ali socialni fobiji.

Najbolj učinkovita antikonvulziva za preventivo migrenskih napadov sta valproat in topiramat. Valproata se izogibamo pri ženskah v rodnem obdobju in ga uporabljamo bolj za zdravljenje epilepsije, kar je v domeni nevrologov (18). Topiramat je primeren za debele osebe ob sočasni migreni, ker vpliva na znižanje telesne teže (19). Lahko ima neugodne stranske učinke, kot so parestezije, utrujenost, motnje koncentracije in spomina, slabosti, in vodi zlasti pri višjih dozah 200 mg/dan v 30 % v opustitev terapije (4).

Monoklonska protitelesa, zaviralci peptida, povezanega z genom kalcitonina (CGRP), so novejša skupina preventivnih zdravil, ki jih poleg učinkovitosti

odlikuje tudi dober varnostni profil. Za preventivno terapijo migrene so bila preverjena zdravila erenumab, fremanezumab, galcanezumab in eptinezumab (20, 21). Od teh erenumab deluje preko CGRP-receptorja, preostali trije pa preko CGRP-peptida (liganda). Erenumab je učinkovit z malo stranskimi učinki v obeh dozah (70 mg in 140 mg) (22). Migrenski dnevi se znižajo za 3,2 pri manjši oziroma 3,7 dneva na mesec pri večji dozi. Uporablja se v subkutanih injekcijah enkrat mesečno v ramo ali trebuh ali stegno. Stranski učinki so lokalna reakcija na koži, zaprtje. Poročajo tudi o pojavu hipertenzije, zato morajo bolniki spremljati svoj krvni tlak. Fremanezumab lahko prejemajo v subkutani injekciji mesečno v dozi 225 mg ali vsake 3 mesece v dozi 675 mg. Najpogostejši stranski učinek je reakcija na mestu vboda igle (23). Nadzor krvnega tlaka je priporočljiv. Fremanezumab zniža število migrenskih dni za 5,1 pri mesečnem jemanju oziroma 5,2 dneva na mesec pri jemanju zdravila na 3 mesece.

PRIPRAVA BOLNIKA

Migrena je bolezen, ki je premalo odkrita in zdravljena. Prva ovira za uspešno obravnavo bolnika z migreno se pokaže že pri dostopu bolnika z glavobolom k ZDM. 43–69 % bolnikov z migreno ne obišče ZDM, ampak raje uporabljajo zdravila, ki so na voljo v prosti prodaji (24). Zadovoljstvo bolnika z ZDM, stopnja empatije ZDM, ki jo izkaže bolniku, in učinkovitost predpisanega zdravila so najbolj pomembni dejavniki za prihodnjo obravnavo in učinkovito zdravljenje (25). V nedavni raziskavi je le 67,5 % bolnikov prejelo pravo diagnozo in od teh je le 68,3 % prejelo ustrezno akutno ali preventivno terapijo (26). Polovica bolnikov je bila zadovoljna s preventivno terapijo, drugi so jo opustili. Bolnikom z ≥ 4 migrenskimi dnevi in z ≥ 1 preventivnim zdravilom migrena vpliva na vse ravni njihovega življenja in to breme se povečuje s številom preventivnih zdravil (26). Najbolj uporabljena zdravila so iz skupin zdravil, ki so bila prvotno ustvarjena za zdravljenje hipertenzije, epilepsije in depresije (24). Bolniki, ki so opustili preventivno terapijo zaradi neučinkovitosti in/ali stranskih učinkov oziroma slabe prenosljivosti preventivnega zdravila, so kandidati za napotitev na sekundarni/terciarni raven za uvedbo preventivnega zdravila iz skupine proti-CGRP monoklonskih protiteles (27, 28). Pred uvedbo proti-CGRP monoklonskih protiteles je treba preizkusiti na primarni ravni vsaj 2 zdravili iz različnih skupin preventivnih zdravil 1. reda.

ZAKLJUČEK

Bolnika z migreno, ki ima 4 ali več migrenskih dni in s preizkušenimi 2 ali več preventivnimi zdravili, ZDM napoti na sekundarno ali terciarno raven k nevrologu za uvedbo proti-CGRP monoklonskih protiteles.

LITERATURA

1. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M., et al. AMPP Advisory Group. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007; 68 (5): 343–9.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders, 2nd edition. *Cephalalgia* 2004; 24(Suppl 1): 1–160.
3. Matchar DB, Young WB, Rosenberg JH, et al. Evidence-based guidelines for migraine headache in the primary care setting: pharmacological management for acute attack. *Am J Neurol*. 2000; 1–58.
4. Pringsheim T, Davenport W, Mackie G et al. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. *Can J Neurol Sci* 2021; 39:S1.
5. MacGregor EA. Migraine in pregnancy and lactation: a clinical review - *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2007; 33 (2): 83–94.
6. Silberstein SD, Goadsby PJ. Migraine: preventive treatment. *Cephalalgia* 2002;22: 491.
7. Snow V, Weiss K, Wall EM, et al. American Academy of Family Physicians; American College of Physicians – American Society of Internal Medicine. Pharmacologic management of acute attacks of migraine and prevention of migraine headache. *Ann Intern Med*. 2002; 137: 840–9.
8. Ad hoc Committee for the Diagnostic and Therapeutic Guidelines for Migraine and Cluster Headache. Prophylactic treatment of migraine. *J Headache Pain*. 2001; 2: 147–61.
9. Ramadan NM, Silberstein SD, Freitag FG, et al. Evidence-Based Guidelines in the Primary Care Setting: Pharmacological Management for Prevention of Migraine, 2012 [cited 2013 May]. Available at: <http://www.aan.com>.
10. Evers S, Afra J, Frese A, et al. European Federation of Neurological Societies. EFNS guideline on the drug treatment of migraine--revised report of an EFNS task force. *EuCirculation* 2005; 112:2301. *r J Neurol*. 2009; 16: 968–81.
11. Evers S. Treatment of migraine with prophylactic drugs. *Expert Opin Pharmacother*. 2008; 9: 2565–73.
12. Scher AI, Bigal ME, Lipton RB. Comorbidity of migraine. *Curr Opin Neurol*. 2005; 18 (3): 305–10.
13. Law M, Morris JK, Jordan R, Wald N. Headache and the treatment of blood pressure: the results from a meta-analysis of 94 randomized placebo-controlled trials with 24,000 participants. *Circulation* 2005; 112:2301.
14. Limmroth V, Mischel MC. The prevention of migraine: a critical review with special emphasis on beta-adrenoceptor blockers. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52:237.
15. Schrader H, Stovner LJ, Helde G, et al. Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril): randomised, placebo controlled crossover study. *BMJ* 2001;322:19–22.
16. Stovner LJ, Linde M, Gravidahl GB, et al. A comparative study of candesartan versus propranolol for migraine prophylaxis: A randomised, triple-blind, placebo-controlled, double cross-over study. *Cephalalgia*. 2014; 34: 523–32.
17. Gillman PK. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions update. *Br J Pharmacol*. 2007;151 (6): 737–48.
18. Jensen R, Brinck T, Olesen J. Sodium valproate has a prophylactic effect in migraine without aura. *Neurology*. 1994; 44: 647–51.
19. Silberstein SD, Neto W, Schmit J, et al. Topiramate in migraine prevention: results of a large controlled trial. *Arch Neurol* 2004; 61: 490–5.
20. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, Wen S, et al. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatment were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled-phase 3c study. *Lancet* 2018; 392: 2280–87.

21. Kuruppu DK, Tobin J, Dong Y, et al. Efficacy of galcenrsumab in patients with migraine who did not benefit from commonly prescribed preventive treatments- BMC Neurology 2021;21: 175–83.
22. Goadsby PJ, Paemeleire K, Broessner G, et al. Efficacy and tolerability of erenumab (AMG334) in episodic migraine patients with prior preventive treatment failure: A subgroup analysis of randomised, double-blind, placebo-controlled study. Cephalalgia 2019; 39(7): 817–26.
23. Goadsby PJ, Silberstein SD, Yeung PP, et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of fremanezumab in migraine: A randomized study. Neurology 2020; 95: 2487–93.
24. Edmeads J. Understanding the needs of migraine patients. Drugs 2006; 66 (Suppl. 3):1–8.
25. Lucas C, Geraud G, Valade D, Chautard M-H, Lanteri-Minet M. Recognition and therapeutic management of migraine in 2004, in France, results of FRAMIG 3, a French Nationwide Population-Based Survey. Headache 2006; 46: 715–25.
26. Buse DC, Armand CE, Chalderston L, et al. Barriers to care in episodic and chronic migraine: results from the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes Study. Headache 2021; 61(4): 628–41.
27. Martelletti P, Schwedt TJ, Lanteri-Mineti M, et al. My Migraine Voice Survey: a global study of disease burden among individuals with migraine for whom preventive treatment have failed. J Headache Pain 2018; 19: 115–20.
28. Evers S, Afra J, Frese A, et al. EFNS guidelines on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. EUR J Neurol 2009; 16: 968–81.

VLOGA DRUŽINSKEGA ZDRAVNIKA V PREVENTIVNEM ZDRAVLJENJU MIGRENE

THE ROLE OF THE GENERAL PRACTITIONER IN PREVENTIVE TREATMENT OF MIGRAINE

Bojana Žvan

POVZETEK

Glede na globalno breme je migrena druga najbolj razširjena nevrološka motnja v svetu, zmanjšuje kakovost življenja in je odgovorna za večjo invalidnost kot vse druge nevrološke bolezni. Kljub njeni razširjenosti ostaja migrena prepogosto napačno diagnosticirana in šibko zdravljena bolezen. V tem članku je predstavljen algoritem, ki so ga razvili evropski strokovnjaki s področja migrene, da bi zagotovili splošno veljavna priporočila za diagnozo in zdravljenje migrene ter spodbudili najboljše klinične prakse. Priporočila temeljijo na objavljenih dokazih in mnenjih strokovnjakov, ki jih bodo posodabljali v skladu z novimi dognanji in razvojem novih načinov zdravljenja migrene.

Ključne besede: akutno zdravljenje migrene, diagnoza migrene, preventivno zdravljenje migrene

SUMMARY

Given the global burden, migraine is the second most prevalent neurological disorder in the world, reducing quality of life and responsible for greater disability than all other neurological diseases. Despite its widespread prevalence, migraine remains under-diagnosed and under-treated. This article presents the Consensus Statement developed by experts from Europe to provide generally applicable recommendations for the diagnosis and management of migraine and to promote best clinical practices. The recommendations are based on published evidence and expert opinion, and will be updated when new information and treatments emerge.

Key words: acute treatment of migraine, diagnosis of migraine, preventive treatment of migraine.

UVOD

Migrena je primarna glavobolna motnja, ki močno onemogoča z enoletno razširjenostjo približno 15 % v splošni populaciji (1). Glede na globalno breme je migrena druga najbolj razširjena nevrološka motnja v svetu, zmanjšuje kakovost življenja in je odgovorna za večjo invalidnost kot vse druge nevrološke motnje (2, 3). Prizadene več kot 1,04 milijarde oseb po vsem svetu.



Migrena se klinično kaže kot ponavljajoči se napadi glavobolov s številnimi spremljajočimi simptomi (4). Pri približno tretjini oseb z migreno glavobol spremlja prehodne nevrološke motnje kot migrenska avra (4, 5).

Zdravljenje migrene vključuje akutno in preventivno zdravljenje z zdravili in nefarmakološkimi ukrepi. Žal je migrena bolezen, ki jo še vedno obravnavamo suboptimalno (6). Zaradi prepogoste napačne diagnoze in šibkega zdravljenja je migrena velik izziv za javno zdravje. Populacijski podatki iz Evrope kažejo, da le 2–14 % oseb z migreno, ki so upravičene do preventivnega zdravljenja, uporabljajo preventivna zdravila (6). Zato je potreben celovit pristop za lažjo natančno diagnozo, ki temelji na medicini, podprti z dokazi (5).

ALI SO BOLNIKI Z MIGRENO V PRIMARNEM ZDRAVSTVU OBRAVNAVANI ZADOVOLJIVO?

V projektu My- LIFE so anketirali 201 zdravnika družinske in splošne medicine (ZD) iz 5 evropskih držav (Francije, Nemčije, Italije, Španije in Združenega kraljestva) z namenom razumevanja zdravljenja bolnikov s kronično migreno (KM) v primarnem zdravstvu (6). Rezultat so pokazali, da so ZD pogostejše diagnosticirali epizodično migreno (EM) kot KM (87 % proti 61 %, $p < 0,001$). Ugotovili so, da mnogi bolniki s KM niso bili ustrezno vodeni ali napoteni k specialistom, v nasprotju s priporočili smernic. Glavna orodja, ki so jih uporabljali zdravniki primarne zdravstvene oskrbe, so bili klinični razgovor, vodnik po anamnezi in dnevnik glavobola. Orodja, uporabljena ob prvem obisku, so se razlikovala od tistih, ki so jih uporabili pri nadaljnjih obiskih. Do 82 % ZD je poročalo, da so odgovorni za vodenje bolnikov z diagnozo onesposobljenosti zaradi EM ali KM, zato bolnikov niso napotili k specialistu. Kadar so ZD bolnike s KM napotili k specialistu, jih je še vedno ostalo odgovornih za njihovo spremljanje kar 97 %. Zdravila, ki so jih predpisali ZD tako za akutno kot preventivno zdravljenje migrene, niso bila v skladu z nacionalnimi in mednarodnimi priporočili. Zdravniki družinske medicine so poročali, da so ocenjevali učinkovitost predpisanega zdravljenja predvsem skozi bolnikovo dožemanje, pogostost nadaljnjih obiskov bolnikov pri ZD pa ni bila jasno določena.

Ti rezultati kažejo, da je KM premalo diagnosticirana in premalo zdravljena bolezen, zato je v primarnem zdravstvu obravnava te bolezni nezadovoljiva. V študiji so zaključili, da je v primarnem zdravstvu treba spodbujati uporabo smernic za migreno, tiste bolnike s KM in tiste, ki so primerni za obravnavo na sekundarni ravni, pa je treba pravočasno napotiti k specialistu (6).

»DOKTOR, BOLI ME GLAVA«

Vloga osebnega zdravnika pri diagnozi bolnika, ki pride v ambulantno s pritožbo »doktor, boli me glava« je zelo pomembna. Zato je treba izdelati vodnik za

identifikacijo in obvladovanje migrene v primarni oskrbi, vključno s priporočili za preiskave pri nevarnih, opozorilnih glavobolih, kjer sumimo na sekundarni glavobol (7).

V primarnem zdravstvu lahko zdravnik postavi natančno diagnozo in izključi grozečo patologijo sekundarnega glavobola. Zlati standard za prepoznavanje številnih možnih vzrokov glavobola in znakov rdeče zastave je natančna anamneza (tabela 1) (7), ki lahko odkrije zlovešče ozadje glavobola, kot so na primer ekspanzivni proces ali velikanskocelični arteritis in drugo. Anamneza mora vključevati podatke o začetku glavobola, lokaciji glavobola, sočasnih simptomih, kot so avra, slabost, bruhanje in omotica, o drugih nevroloških znakih, kot so motnja zavesti, omrtvičenost in šibkost udov, o ukrepih za lajšanje glavobola, vključno s seznamom uporabljenih zdravil, odmerkih in njihovi učinkovitosti, o morebitnih znanih sprožilnih dejavnikih in času med napadi. Vedenjske motnje lahko pomagajo pri identifikaciji tipa glavobolov, npr. migrena lahko prepreči vsakodnevne dejavnosti, glavobol v skupkih lahko vodi v vznemirjenost in nemir, medtem ko tenzijski tip glavobola ne vpliva na pacientovo vedenje. Drugi znaki, ki lahko pomagajo pri diagnozi migrene, so prodromalna faza, npr. vidna avra in postdromalna faza, npr. utrujenost, motnja zbranosti in drugo. Pomembna je tudi družinska anamneza migrene in menstrualni cikel. Družinski zdravniki morajo biti pozorni tudi na druge vrste glavobolov, kot so tenzijski tip, glavobol v skupkih in glavobol zaradi čezmernega jemanja zdravil (GČZ) (tabela 2) (7).

Tabela 1. Opozorilni znaki (7)

Opozorilni znaki	Druge možne diagnoze
atipična avra: hemipareza, motnje senzibilnosti po hemitipu, mišična šibkost, dvojni vid, enostranski vid, motnja ravnotežja ali motnja zavesti	lahko predstavljajo TIA, možgansko kap, AVM, epilepsijo, okvaro možganskega debla ali okvaro mrežnice
glavobol s pridruženno povišano telesno temperaturo	okužba, kot so meningitis, encefalitis ali možganski absces
nenaden začetek (nevihtni glavobol)	subarahnoidna krvavitev, arterijska disekcija, možganska venska tromboza
spremembe osebnosti, kognitivna motnja, naraščajoč glavobol, glavobol, ki ga sproži kašelj, kihanje, telesna dejavnost	ekspanzivni proces: benigni ali maligni tumor
glavobol, ki ga sproži kašelj, kihanje, sprememba položaja telesa ...	intrakranialna hipertenzija, intrakranialna hipotenzija, spontano odtokanje cerebrospinalnega likvorja
občutljivost v temporalnih predelih glave, glavobol pri starejših od 50 let	velikanskocelični arteritis
glavobol s pridruženno pordelostjo in solzenjem oči, z delno dilatacijo zenic	akutni glavkom očesnega kota

Tabela 2. Vzorci simptomov večine glavobolov (7)

	Migrena z/brez avre	Glavobol tenzijskega tipa	Glavobol v skupkih	Glavobol zaradi čezmerne rabe zdravil
avra	da	ne	da	ne
trajanje glavobola	4–72 ur	30 min–7 dni	15 min–3 ure	delno ali ves dan
frekvenca glavobola	epizodni <15 dni/mesec; kronični >15 dni/mesec	1–15 dni/mesec	1–8x/dan 4–12 tednov, nato preneha, lahko se pojavi v istem času v letu (pomlad ali jesen)	dnevni ali >15 dni/mesec, ki so povezani s čezmerno rabo zdravil >3 mesece
stran glavobola	enostranski	obojestranski	enostranski	enostranski ali obojestranski
slabost/bruhanje	da	ne	da	ne
foto/fonofobija	da	ne	da	ne
intenzivnost glavobola	zmeren/močan	blag/zmeren	močan/zelo močan	blag/močan/zelo močan
učinek na dnevne dejavnosti	lahko ga poslabšajo dnevne dejavnosti	simptomi se ne slabšajo	nemir/vznemirjenost	simptomi se ne slabšajo

Glede na opisane simptome lahko ZD dokaj hitro postavi diagnozo primarnega ali sekundarnega glavobola. Pri diagnozi mora upoštevati merila Mednarodnega združenja za glavobol – merila ICHD-3 (8). Za diagnozo migrene pa je tudi priporočljivo uporabiti ID test za migreno, ki je kar 93-% senzitivni, če bolnik nanj odgovori pozitivno (9). Za morebitno prikrito migreno pa je priporočljiva uporaba vprašalnika za odkrivanje migrene (Migraine Screen Questionnaire - MS- Q) (10). Pri primarnih glavobolih mora ugotoviti tudi vpliv glavobola na bolnikovo kakovost življenja, kjer lahko uporabi testa HIT6 (11) in MIDAS (12). Ocenjujejo, da je od vseh nevroloških napotnic kar 30 % napotitev z diagnozo glavobola na sekundarno ali terciarno raven. Med te sodijo nujne napotitve za bolnike z atipičnimi simptomi ali simptomi rdeče zastave, kot so npr. žariščni nevrološki znaki, epileptični napadi in simptomi možganske kapi, poleg tistih, ki se niso odzvali na standardno zdravljenje.

ZDRAVLJENJE MIGRENE

Nefarmakološki ukrepi

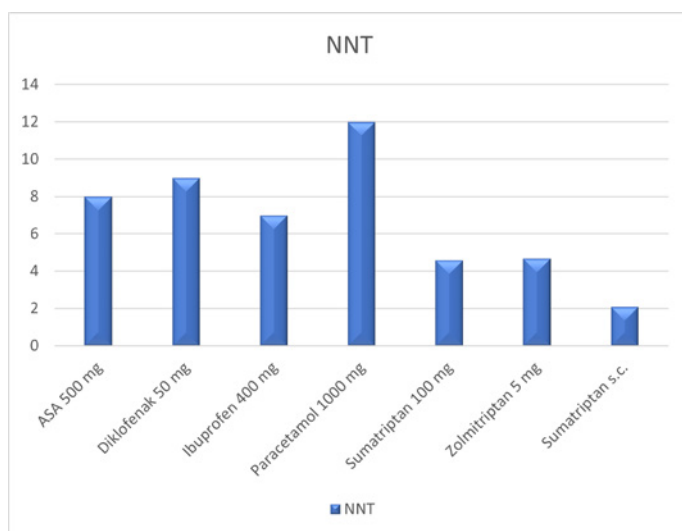
Za zdravljenje migrene so pomembni sprožilci, ki jih bolnik lahko prepozna že sam ali pa šele z uporabo dnevnika. Zato je vestno izpolnjevanje dnevnika pri osebah z migreno zelo pomembno. Obvladovanje stresa, urejen ritem spanja, vnos dovolj tekočin, redna prehrana, omejitev čezmernega uživanja kofeina in obvladovanje menstruacije so le nekateri nefarmakološki ukrepi, ki lahko olajšajo migreno. Poleg tega se lahko bolniki izognejo glavobolu zaradi čezmerne rabe zdravil, kot so triptani, enostavni ali kombinirani analgetiki.

Zdravljenje sočasnih bolezni, kot so obstruktivna apneja med spanjem, nespečnost, tesnoba in depresija, lahko prav tako zmanjša simptome migrene.

Nefarmakološko zdravljenje se lahko uporablja tudi kot dodatek k akutnim in preventivnim zdravilom ali namesto njih, če je uporaba zdravil kontraindicirana (13). Nekateri dokazi podpirajo uporabo neinvazivnih nevromodulacijskih načinov, biovedenjske terapije in akupunkture.

V nasprotju s splošnim prepričanjem obstaja malo ali nič dokazov za učinkovitost fizioterapijo, manipulacijo hrbtenice in dieto. Zaradi pomanjkanja dokazov učinkovitosti drugih terapevtskih možnosti, kot so melatonin, magnezij in riboflavin, je njihova uporaba v klinični praksi omejena (13).

Akutno zdravljenje migrenskega napada



Slika 1. Število potrebnih zdravljenj (NNT) z običajnimi zdravili proti migreni v primerjavi s placebom, da bodo bolniki po dveh urah brez bolečin (13)

Na začetku zdravljenja akutne migrene je vredno poskusiti z visokimi odmerki aspirina ali nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, če ni kontraindikacij. Kot je prikazano na sliki 1, so višji odmerki enostavnih analgetikov na začetku zdravljenja, kot je aspirin 900–1000 mg, lahko zelo učinkoviti. Druga velika skupina zdravil, ki se uporabljajo za akutno zdravljenje migrene, so triptani. Bolnik z migrenskim napadom mora triptan zaužiti takoj, ko se glavobol začne, drugi odmerek pa lahko uporabi le, če je prišlo do začetnega izboljšanja, vendar se je nato glavobol poslabšal ali ponovil. Peroralni sumatriptan je najpogostejše predpisano zdravilo (7).

Triptani so učinkoviti pri obvladovanju simptomov migrene in so zelo koristni pri migrenah, ki imajo akuten začetek s hudimi simptomi. Nosno pršilo ali podkožno obliko zdravila uporabljamo pri bolnikih z zgodnjim bruhanjem. Nekatere smernice priporočajo uporabo nosnega pršila mladostnikom, starim od 12 do 17 let (7). Odzivi bolnikov na posamezne triptane so lahko idiosinkratični, zato bi bilo v idealnem primeru treba vsako vrsto triptana preizkušati pri treh zaporednih napadih, preden jih ukinemo kot neučinkovite. Pri bolnikih, ki čutijo slabost ali bruhanje, uporabljamo antiemetike. Obstajajo podatki, da so antiemetiki lahko učinkoviti tudi, kadar bolniki ne čutijo slabosti zaradi izboljšanega praznjenja želodca, ki s tem omogoča boljšo absorpcijo zdravila (7). Zdravila iz razreda opioidov ne priporočamo za akutno zdravljenje migrene, zaradi preventivnega glavobola, zaradi čezmerne rabe zdravil ali odvisnosti.

Akutno zdravljenje običajno preizkušamo 2 do 8 tednov in nato ocenimo učinkovitost, zdravila prilagajamo ali pa se odločimo za uvedbo preventivnega zdravljenja.

Preventivno zdravljenje migrene

Pri bolnikih, ki jih migrena pomembno onemogoča ali vpliva na kakovost njihovega življenja, moramo razmišljati o preventivnem zdravljenju. Preventivno zdravilo izberemo individualno ob upoštevanju morebitnih kontraindikacij, sočasne bolezni in tveganju za morebitne neželene dogodke. Zdravniki, ki predpišejo preventivno zdravilo, morajo biti pozorni na tveganja, ki jih povzročajo zdravila, npr. zaviralci beta adrenergičnih receptorjev pri bolnikih z astmo in drugimi sočasnimi boleznimi. Zaviralce receptorjev angiotenzina II – kandesartan uporabljamo pri osebah z migreno in arterijsko hipertenzijo (tabela 3).

Večina smernic predlaga, da ZD predpišejo zdravila iz skupine prvega in drugega izbora, zdravila tretje linije pa predpišejo specialisti nevrologi ali algologi.

Tabela 3. Preventivno zdravljenje migrene (14)

Vrsta zdravila	Zdravilo	Odmerek in pot	Kontraindikacije
Zdravila izbora prve vrste			
Zaviralci beta	Atenolol	25–100 mg oralno 2x/dan	astma, srčno popuščanje, raynaudova bolezen, atrioventrikularni blok, depresija
	Bisoprolol	5–10 mg oralno 1x/dan	
	Metoprolol	50–100 mg oralno 2x/dan ali 200 mg z modificiranim sproščanjem 1x/dan	
	Propranolol	80–160 mg oralno 1x/dan ali 2x/dan	

Zaviralci receptorjev angiotenzina II	Kandesartan	16–32 mg oralno dnevno	sočasno prejemanje aliskirena
Nevromodulatorji	Topiramat	50–100 mg oralno dnevno	nefrolitiza, nosečnost, laktacija, glavkom
Zdravila izbora druge vrste			
Triciklični antidepresivi	Amitriptilin	10–100 mg oralno zvečer	starost <6 let, srčno popuščanje, sočasno z zaviralci monoaminooxidaze in SSRI, glavkom
Zaviralci kalcijevih kanalov	Fluranazin	5–10 mg oralno 1x/dan	parkinsonizem, depresija
Nevromodulatorji	Na-valproat	600–1,500 mg oralno 1x/dan	jetrne bolezni, trombocitopenija, ženske in nosečnice
Zdravila izbora tretje vrste			
Botulinum toksin	OnabotulinumtoxinA	155–195 E na 31–39 mest vsakih 12 tednov	okužba mesta injekcije
mPt proti-CGRP	Erenumab	70 ali 140 mg s.c. 1x/4 tedne	preobčutljivost, ni priporočljivo pri bolnikih z anamnezo možganske kapi, subarahnoidna krvavitev, koronarna bolezen, vnetna bolezen črevesja, KOPB ali motnja celjenja ran
	Fremanezumab	225 mg s.c. 1x/mesec ali 675 mg s.c. 1x/3 mesece	
	Galkanezumab	240 mg s.c., nato 120 mg s.c. 1x/mesec	
	Eptinezumab	100 ali 300 mg i.v. 1X/3 mesece	

mPt proti CGRP – monoklonska protitelesa proti genu, povezanemu s kalcitoninom; s.c. – podkožno; i.v. – intravensko.

V tabelah 4, 5 in 6 je navedenih 10 korakov pri obravnavi oseb z migreno (14).

Tabela 4. Diagnoza migrene (14)

DIAGNOZA		
❶ Kdaj posumimo na migreno	❷ Diagnoza migrene	❸ Osredotočenost na pacienta in izobraževanje
ponavljajoči se glavoboli zmerne ali resne intenzivnosti	zapis anamneze	dajte ustrezno zagotovilo
vidna avra	uporaba diagnostičnih meril	dogovorite se o realnih ciljih
družinska anamneza migrene	razmislek o diferencialnih diagnozah	ugotovite predispozicijo in/ali sprožilec, dejavniki
začetek simptomov v puberteti	pregled bolnika za izključitev drugih vzrokov	sledite strategiji za individualizacijo, terapija glede na simptome in potrebe
	slikovna diagnostika le, kadar posumimo na sekundarni glavobol	

Tabela 5. Akutno in preventivno zdravljenje migrene (14)

AKUTNO IN PREVENTIVNO ZDRAVLJENJE		
4 Akutno zdravljenje	5 Preventivno zdravljenje	6 Obravnava migrene pri specifični populaciji
Prva linija izbora zdravila NSAID (nesteroidna protivnetna zdravila): acetilsalicilna kislina, ibuprofen ali diklofenak	Priporočljivo za bolnike Kadar migrena negativno vpliva pri ≥ 2 MMD (število migrenskih dni na mesec) kljub optimiziranju akutne terapije.	Starejši Večja verjetnost sekundarnega glavobola, komorbidnosti in neželenih dogodkov. Slabi dokazi za vsa zdravila v tej starostni skupini.
Druga linija izbora zdravila Triptani Kombinacija s hitro delujočimi NSAID	Prva linija izbora zdravila Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta (propranolol, metoprolol, atenolol, bisoprolol) Topiramata Kandesartan	Otroci in adolescenti Klinična slika se razlikuje od migrene pri odraslih. Pomembno vlogo pri obravnavi mlajših otrok imajo starši in šole. Zadostuje lahko počitek v postelji. Uporaba ibuprofena za akutno zdravljenje in propranolola, amitriptilina ali topiramata za preventivno zdravljenje.
Tretja linija izbora zdravil Ditani Gepanti	Druga linija izbora zdravila Flunarizin Amitriptylin Natrijev valproat	Noseče in doječe ženske Za akutno zdravljenje uporaba paracetamola. Če je mogoče, izogibanje preventivnemu zdravljenju.
Dodatna zdravila – slabost, bruhanje Antiemetiki (domperidon, metoklopramid)	Tretja linija izbora zdravil Monoklonska protitelesa (mPt) proti-CGRP (peptid, povezan z genom kalcitonina)	Ženske z menstrualno migreno Perimenstrualno preventivno zdravljenje z dolgodelujočimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili ali triptani.

Tabela 6. Klinična obravnava in spremljanje pacientov z migreno (14)

KLINIČNA OBRAVNAVA IN SPREMLJANJE			
7 Preverjanje učinkov zdravljenja in obravnava v primeru neuspešnega zdravljenja	8 Obravnava zapletov	9 Prepoznavna in obravnava sočasnih bolezni	10 Načrtovanje dolgotrajnega spremljanja
Uporaba koledarje za glavobole. Ocena učinkovitosti zdravljenja in neželenih dogodkov. Kadar so izidi zdravljenja neoptimalni, preverjanje diagnoze, strategije zdravljenja, odmerjanja in adherence. Kadar je zdravljenje neuspešno, pred spremembo zdravljenja ponovna napotitev k zdravniku. Napotitev bolnikov v specialistično obravnavo, če so diagnostično zahtevni, če jih je težko zdraviti oz. če se pojavijo zapleti zaradi sočasnih bolezni.	Odsvetovanje pretirane uporabe zdravil ter prepoznav in prekinitev čezmerne uporabe zdravil zaradi preprečevanja GČZ (glavobol zaradi čezmerne rabe zdravil). Pri GČZ takojšnja prekinitev rabe akutnih zdravil. Indikacija za napotitev k specialistu so bolniki s kronično migreno. Uporaba preventivnih zdravil za kronično migreno: topiramat, nabotulinumtoksinA ali mPt proti-CGRP.	Prepoznavanje sočasnih bolezni. Izbor zdravil in prilagajanje njihove uporabe glede na sočasne bolezni. Zmanjševanje sočasnih bolezni, če to vpliva na izboljšanje izidov zdravljenja.	Dolgoročno obvladovanje migrene pri bolnikih, ki so se iz specialistične oskrbe vrnili v primarno s pravočasnim in celovitim načrtom zdravljenja. Ohranjanje stabilnosti in učinkovitosti zdravljenja v primarni oskrbi in reagiranje na spremembe.

ZAKLJUČKI

Migrena je pogosta nevrološka motnja, ki med vsemi drugimi boleznimi v svetu povzroča veliko breme. Čeprav imamo na voljo učinkovita diagnostična merila ter številne možnosti zdravljenja in klinične obravnave oseb z migreno, njihova oskrba še vedno ni optimalna.

V tem članku je predstavljen algoritem zdravljenja, ki so ga razvili evropski strokovnjaki s področja migrene, da bi zagotovili splošno veljavna priporočila za diagnozo in zdravljenje migrene ter spodbudili najboljše klinične prakse. Priporočila temeljijo na objavljenih dokazih in mnenjih strokovnjakov, ki jih bodo posodobljali v skladu z novimi dognanji in razvojem novih načinov zdravljenja migrene.

LITERATURA

1. Ashina, M. *Migraine*. N. Engl. J. Med. 2020; 383: 1866–76.
2. GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019; 18: 459–80.
3. GBD 2016 Headache Collaborators. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2018; 17: 954–76.

4. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) the International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018; 38: 1–211.
5. Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S, et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps. *Nat Rev Neurol*. 2021; 17(8): 501–14.
6. Ryvlin P, Skorobogatikh K, Negro A, et al. Current clinical practice in disabling and chronic migraine in the primary care setting: results from the European My-LIFE anamnesis survey. *BMC Neurol*. 2021; 21(1): 1. doi: 10.1186/s12883-020-02014-6. PMID: 33390161
7. Kitson J. Identifying and managing migraine in general practice. *Prescriber*. 2021; 15–20. [cited November 1, 2021] Available at: <https://wchh.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/psb.1916>.
8. [No authors listed] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) the International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018; 38, 1–211.
9. Lipton RB, Dodick D, Sadovsky R, et al. A self-administered screener for migraine in primary care: the ID Migraine validation study. *Neurology*. 2003; 61: 375–82.
10. Láinez MJA, Domínguez M, Rejas J, et al. Development and validation of the migraine screen questionnaire (MS-Q). *Headache*. 2005; 45, 1328–38.
11. HIT 6 vprašalnik o vplivu glavobola. [cited December 2, 2021] Available at: http://glavobol.com/fileadmin/user_upload/vodic_migrena/hit6_vprasalnik.pdf.
12. MIDAS vprašalnik. [cited December 2, 2021] Available at: http://glavobol.com/fileadmin/user_upload/vodic_migrena/midas_vprasalnik.pdf.
13. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Pharmacological management of migraine. SIGN 155. February 2018. [cited December 2, 2021] Available from: www.sign.ac.uk/our-guidelines/pharmacological-management-of-migraine.
14. Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S, et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps. *Neurology*. 2021; 17: 501–14.

NOVEJŠE SMERNICE IN PRIPOROČILA ZA PREVENTIVNO ZDRAVLJENJE MIGRENE V SLOVENIJI – PREDLOG ALGORITMA

RECENT GUIDELINES AND RECOMMENDATIONS ON PREVENTIVE MIGRAINE TREATMENT – A PROPOSAL FOR A SLOVENIAN ALGORITHM

Marjan Zaletel, Gorazd Požlep, Matija Zupan, Bojana Žvan

POVZETEK

Preventivno zdravljenje migrene uvedemo takrat, ko začne ta ovirati življenje osebe z migreno oziroma jo onesposablja na različnih področjih življenjske aktivnosti, kot so delovna aktivnost, družinsko življenje, prostočasne dejavnosti in družbeno življenje. Ko taka oseba ne more obvladovati migrene, se pojavi bolezensko stanje, ki lahko vodi v kronično migreno in glavobol ob čezmernem jemanju zdravil. Zato je preventivno zdravljenje ključnega pomena za preprečevanje naštetih stanj in izboljšanje dejanskega stanja. Poleg novih spoznanj s področja kognitivne nevroznanosti o migreni so sedaj na voljo nova biološka, specifična preventivna zdravila – monoklonska protitelesa proti CGRP, ki spreminjajo strategijo obvladovanja migrene in odpirajo nova vprašanja. Obenem njihova sedanja vloga na novo opredeljuje uporabo že znanih nespecifičnih preventivnih zdravil. Avtorji smo v pričujočem članku predlagali algoritem preventivnega zdravljenja migrene za slovenski prostor na osnovi argumentov, podprtih s kliničnimi raziskavami, in vsakdanje klinične prakse.

Ključne besede: algoritem, epizodna migrena, kronična migrena, preventivno zdravljenje

SUMMARY

Preventive treatment of migraine is introduced when migraine begins to interfere with the life of a person with migraine or incapacitates him/her in various areas of life, such as work, family life, leisure activities and social life. When a person with a migraine is unable to control the migraine, a medical condition occurs that can lead to chronic migraines and headaches when taking excessive medication. Therefore, preventive treatment is crucial to prevent the mentioned conditions and improve the actual situation. In addition to new knowledge in the field of cognitive neuroscience about migraine, new biological, specific preventive drugs are now available – monoclonal antibodies against CGRP, which change the strategy of migraine management and open new questions. At the same time, their current role redefines the use of already known non-specific preventive medicines. In this article, the authors propose an algorithm for the preventive treatment of migraine in Slovenia based on arguments supported by clinical research and everyday clinical practice.

Key words: algorithm, chronic migraine, episodic migraine, preventive treatment.

UVOD

Zdravljenje migrene v zadnjih letih predstavlja pomemben izziv za slovenski zdravstveni sistem. Poleg novih spoznanj s področja kognitivne nevroznanosti o migreni so sedaj na voljo nova biološka, specifična preventivna zdravila – anti CGRP (Calcitonin gene-related peptid – peptid v zvezi z genom za kalcitonin) monoklonska protitelesa (mPt) proti CGRP, ki spreminjajo strategijo obvladovanja migrene in odpirajo nova vprašanja. Obenem njihova sedanja vloga na novo opredeljuje uporabo že znanih nespecifičnih preventivnih zdravil. Biopsihosocialni pristop zdravljenja kronične bolečine in migrene pridobiva v sodobnem svetu vse večjo podporo, saj bolnika postavlja v vlogo subjekta in s tem aktivnega, ustvarjalnega dejavnika pri obvladovanju migrene. Pri tem je pomembno dejstvo, da migrena ni nujno bolezen, ampak stanje, ki ga oseba z migreno lahko dobro obvladuje in se učinkovito prilagaja zahtevam delovnega in socialnega okolja. Pričujoča spoznanja, ki so zgoščena v predlaganem algoritmu, so namenjena usklajenemu delovanju vseh deležnikov, ki skrbijo za bolnike z migreno v slovenskem zdravstvenem sistemu.

SODOBNA SPOZNAVANJA S PODROČJA NEVROBIOLOGIJE MIGRENE – BIOPSIHOSOCIALNI MODEL

Migrena predstavlja odziv organizma na predvideno ali dejansko homeostatsko motnjo. Je zaščitni mehanizem, s katerim se organizem zavaruje pred potencialno ne-varnimi situacijami.

Osrednji del nastanka migrenskega glavobola predstavlja nociceptivni mehanizem, ki vključuje trigeminocervikalni sistem (TCS). Anatomske del tega sistema predstavlja kavalno jedro V. možganskega živca, n. trigeminusa. Poleg tega so pomemben del TCS vse povezave z možganskimi arterijami v možganskih ovojnicah in avtonomnim živčevjem, ki ga opredeljuje n. salivatorius superior s povezavami preko sfenopalatinega ganglija in možganskih arterij v možganskih ovojnicah. V TCS se stekajo nociceptivne informacije iz glave in vratu.

Ob pretirani aktivaciji TCS se sproži trigeminovaskularni refleks. Posledica je izločanje vazoaktivnih peptidov, med njimi CGRP. Nastane vazodilatacija arterij v možganskih ovojnicah in nevrogeno vnetje. K vazodilataaciji prispeva tudi aktivacija parasimpatičnega nitja preko n. salivatorius superior in vazointestinalnega peptida (VIP). Dogajanja na periferiji so vir nociceptivnih informacij, ki se stekajo v centralno živčevje in polnijo senzorični vhod.

Ni jasno, kaj povzroči povečano aktivnost TCS. Pred aktivacijo TCS se aktivira hipotalamus, ki je direktno in indirektno povezan s TCS. Pomemben del je tudi periakveduktalna siva substanca (PAG), ki je del descendentnega zaviralnega sistema za bolečino, ki nadzira tudi količino nociceptivnega toka v TCS. Aktivacija hipotalamusa verjetno zavira PAG, kar poveča aktivnost TCS, aktivacijo trigeminovaskularnega refleksa in parasimpatičnega nitja.

Zakaj se pojavi aktivacija hipotalamusa, skuša razložiti interoceptivna teorija, ki povezuje trenutne senzorične informacije s predvidevanji, ki jih možgani izdelajo na osnovi možganskih homeostatskih reprezentacij. Slednje temeljijo na preteklih izkušnjah posameznikov in predstavljajo del individualnega Jaza. Nocicepcija je del interoceptije, ker gre za zaznavo škodljivih informacij iz tkiv, kjer je porušena homeostaza zaradi delovanja škodljivih agensov. Prenos nociceptivnih informacij poteka po tankih vlaknih, simpatičnih, parasimpatičnih (vagus) in somatskih živcev. Stiki z eferentnim sistemom obstajajo na lokalni, segmentalni in epi-segmentalni ravni živčevja. Pomembna možganska struktura, ki integrira informacije iz limbičnega sistema in prefrontalne skorje, je inzula. Tak sistem omogoča enostavne avtonomno-endokrine odzive, pa tudi kompleksne vedenjske vzorce z namenom ohranjanja homeostaze in zmanjševanja posledic okvare, ki je lahko dejanska ali predvidena.

Možgani interpretirajo senzorični vhod v skladu z mentalnimi reprezentacijami na osnovi preteklih izkušenj, ki so subjektivne, individualne. Posledica take interpretacije je migrenska epizoda s percepcijo glavobola. Po konceptu Bayesianovih možganov je razlika med predvidenim in dejanskim senzoričnim signalom *napovedna napaka*, ki jo živčevje skuša izničiti. Napaka predvidevanja predstavlja stres za živčevje. Zaradi tega se sprožijo korektivni odzivi v obliki spremembe vedenja in avtonomno-endokrinega odziva. Slednje povzroči aktivacijo avtonomnega živčevja, hipotalamusa in spremembo v delovanju PAG, kot je opisano zgoraj. Sproži se tudi vedenjski vzorec, ki je tipičen za migreno. Torej migrena predstavlja adaptacijski, homeostatski odziv osebkna na spremembo v okolju, ki je dejanska ali pričakovana. Ker bolnika z migreno onespособi, lahko migreno opredelimo tudi kot maladaptacijsko reakcijo.

Omenjene spremembe se dogajajo v nevronskih omrežjih možganov, ki ga imenujemo bolečinski možganski matriks. Mentalne reprezentacije se fizično udejanjajo v nevronskih omrežjih, ki jih delimo na primarna in sekundarna (1). Primarna so tista nevronska omrežja, ki učinkujejo izven možganov, kot so motorična aktivnost, percepcija glavobola, avtonomni odziv. Sekundarna, modulatorna omrežja so tista, ki delujejo le v možganih, kot so prepoznavna nocicepcije, socialne ogroženosti in druga prepričanja o nevarnosti za organizem. Sekundarna omrežja delujejo na primarna v različnih kombinacijah in jih aktivirajo. Za popolno aktivacijo primarnega omrežja, ki daje izhodno aktivnost, obstaja aktivacijski prag. Šele ko je ta prag dosežen, se pojavi izhodna aktivnost v obliki glavobola oziroma bolečine. Poleg bolečine in vedênja se pojavi tudi avtonomno-endokrini/imunski odziv. Celoten odziv sestavlja migrensko epizodo.

Nevronska omrežja sestavljajo nevroni in glija, ki so v tesnem stiku. Glija je pomembna za delovanje nevronske mreže in vzdržnost nevronov. Zato glija pomembno vpliva na aktivacijski prag nevronske omrežij. Čezmerna nevrnska aktivnost lahko poveča aktivnost glije, ki pozitivno povratno poveča aktivnost nevronske omrežij. Tako stanje se lahko pojavi pri stresu. Ob takem stanju glija producira pro-vnetne citokine, kar lahko povzroči nevrogeno vnetje. Hkrati nastanejo pro-vnetni citokini v telesu zaradi aktivacije avtonomno-endokrinega odziva ob stresu. Ker pro-vnetni citokini prehajajo krvno možgansko pregrado (BBB), povečajo nevrogeno vnetje. Pro-vnetni citokini se tvorijo v prebavilih kot posledica zaužite hrane, v maščobnem tkivu in imunskem sistemu ob delovanju patogenih agensov, kot so virusi. Zato naštetja stanja pospešujejo nevrogeno vnetje v možganih in pospešujejo aktivacijo primarnih nevronske omrežij za glavobol in avtonomni odziv. Debelost je zato dejavnik tveganja za razvoj kronične migrene, določene vrste hrane in pijače lahko sprožijo migreno, migrena se poslabša ob virusnih vnetjih in drugih sistemskih vnetnih stanjih. Prav tako se koncentracija vnetnih citokinov spreminja med menstrualnim ciklusom in je 1,5- do 3-krat večja med menstruacijo v primerjavi s fazo ovulacije (2). Posledično je migrena pogostejša med menstruacijo, lahko pa se pojavi tudi izključno med menstruacijo, kot je menstrualna migrena. Tudi zunanji dejavniki vplivajo na koncentracijo citokinov (3), kar pojasnjuje vlogo vremenskih sprememb kot sprožilnega dejavnika za migreno in sezonsko javljanje migrene.

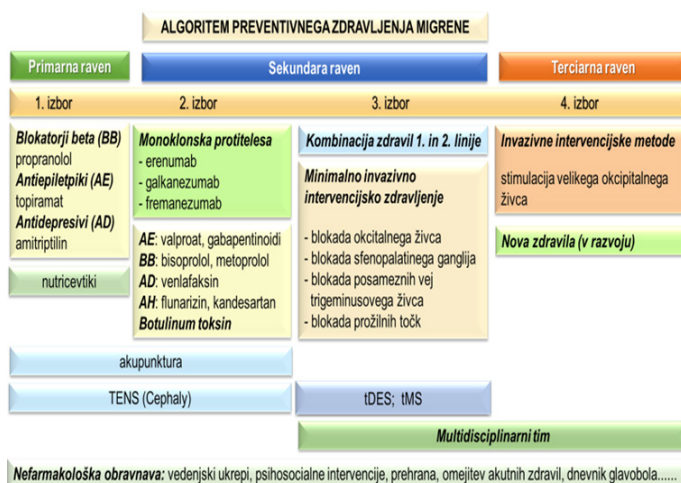
Videti je, da so pri migreni psihični dejavniki, prehrana, zunanji dejavniki in patogeni povezani z nastankom pro-vnetnih citokinov in nevrogenim vnetjem, ki vplivajo na delovanje nevronske omrežij in nastanek migrenske epizode. Zaradi nevroplastičnosti se nevrnska omrežja spreminjajo, spreminja se velikost in intenzivnost povezav med nevrni. Učenje je pomemben mehanizem spreminjanja nevronske omrežij. Zato so vedenjske kognitivne tehnike pomembne za dolgoročno obvladovanje migrene. Predvsem gre za vpliv na sekundarna nevrnska omrežja, kjer se prepoznavajo ne-varne situacije. Cilj je zmanjšati aktivacijo takih omrežij oziroma spremeniti njihovo delovanje.

Glede na opisana dejstva migreno razumemo kot homeostatski odziv, ki je subjektiven. Lahko je deden ali pridobljen. Z nevrofiziološkega vidika je pomembno delovanje nevronske omrežij, ki se lahko preoblikujejo. Videti je, da ima glija pomembno vlogo pri nastanku migrene, saj uravnava delovanje nevronske omrežij. V nevronske omrežjih so vkodirane pretekle izkušnje posameznikov, zato je migrenski odziv individualen, subjektiven in se spreminja zaradi številnih dejavnikov zunanjega in notranjega okolja. Pogosto javljanje migrene posameznike ovira in slabša kakovost življenja. Za obvladovanje migrene uporabljamo zdravila, pomembni so nefarmakološki ukrepi, ki so lahko ključni za krotitev migrene. Ker so migrenski odzivi individualni, je tudi pristop k zdravljenju individualen, kar posamezniku omogoča obvladovanje migrene. Z biopsihosocialnega vidika lahko opredelimo *migrenika* kot posameznika, ki dobro obvladuje migreno in *bolnika z migreno*, ki je ne more obvladovati. Pri slednjem je pomemben biopsihosocialni pristop, ki obsega profilaktične

ukrepe. Cilj profilakse je zato ponovno obvladovanje migrene z zmanjšanjem pogostnosti in intenzitete migrenskih epizod.

ALGORITEM ZA OBVLADOVANJE MIGRENE

Preventivno zdravljenje migrene uvedemo takrat, ko začne ovirati življenje osebe z migreno oziroma jo onesposablja na različnih področjih življenjske aktivnosti, kot so delovna aktivnost, družinsko življenje, prostočasne dejavnosti in družbeno življenje. Ko je oseba z migreno ne more obvladovati, se pojavi bolezensko stanje, ki lahko vodi v kronično migreno in glavobol ob čezmernem jemanju zdravil. Zato je preventivno zdravljenje ključnega pomena za preprečevanje naštetih stanj in izboljšanje dejanskega stanja. Pomemben je biopsihosocialni pristop, kjer priporočamo farmakološke in nefarmakološke ukrepe.



Slika 1. Biopsihosocialni pristop obravnave migrene – algoritem preventivnega zdravljenja

AH – antihipertenzivi; TENS – transkutana električna nevrostimulacija; tDES – transkranična direktna elektrostimulacija; tMS – transkranična magnetna stimulacija

Algoritem za preventivno zdravljenje migrene je usklajen z dejavnostmi v slovenskem zdravstvenem sistemu. Predstavljen je s štirimi izbirami zdravljenja, ki so povezane z ravni zdravstvenega sistema. V Sloveniji je razdeljen na primarno, sekundarno in terciarno raven. Sekundarna in primarna raven nista popolnoma ločena. Na primarni ravni je mogoče izvesti le zdravljenje prve izbire. Med profilaktična zdravila spadajo blokatorji beta, antiepileptiki in antidepresivi. Znotraj teh farmacevtskih skupin so zdravila, ki se najpogosteje uporabljajo v preventivi, zato ker najbolje predvidimo njihov koristen učinek in neželene dogodke. Med ukrepe primarnega izbora spadajo nutricevtiki, ki se pojavljajo v prosti prodaji in imajo koristne učinke. Akupunktura se izvaja na primarni ravni in jo prakticirajo nekateri družinski zdravniki. Poleg tega se

izvaja na sekundarni ravni, v ambulantah za bolečino. TENS je dostopen na primarni ravni za zdravljenje kronične bolečine, prav tako pa za zdravljenje onesposablajoče migrene. Pomemben del predlaganega algoritma je nefarmakološka obravnava, ki zajema psihosocialne dejavnike. Mednje spadajo vedenjski ukrepi, psihosocialne intervencije, prehrana in drugo. Slednje je pomemben del biopsihosocialnega pristopa in se mora začeti že v okviru prvega izbora preventive na primarni ravni. Druga in tretja izbira preventivnega zdravljenja se povezuje s sekundarno ravno, ki se izvaja v nevrološki in algološki ambulant. Monoklonska protitelesa (mPt) proti CGRP predstavljajo pomemben napredek v preventivnem zdravljenju. V Sloveniji ga uvede specialist nevrolog/algolog po predhodnem neučinkovitem zdravljenju z zdravili prve izbire iz skupine blokatorjev beta, antiepileptikov in antidepresivov. Poleg tega bolnika na sekundarni ravni klinično redno spremljajo. V okviru druge izbire so uvrščena tudi manj uporabljena preventivna zdravila, ki so se izkazala kot koristna pri migreni. Uporabljamo jih pri bolnikih s specifičnimi komorbidnimi stanji, kot so ishemična bolezen srca, arterijska hipertenzija in nevropatska bolečina. Na sekundarni ravni izvajamo dejavnosti, kot sta akupunktura in transkutana električna nevrostimulacija (TENS). Prav tako se nadaljuje in intenzivira nefarmakološka obravnava. Tretja izbira predvideva kombinacijo preventivnih zdravil, ki jo v praksi redko izvajamo. Koristna je v nekaterih specifičnih primerih, kot je kombinacija epilepsije in ishemične bolezni srca pri migreni. Kot zdravljenje tretjega izbora so predvidene minimalne intervencijske metode, ki se izvajajo na sekundarni ravni v Ambulanti za bolečino. V tem delu so na razpolago nevromodulacijske metode kot tDES (transkranijska direktna elektrostimulacija) in multidisciplinarni tim. Četrti izbor zdravljenja se odvija na terciarni ravni v protibolečinski ambulanti in zajema invazivne intervencijske metode, kot je stimulacija velikega okcipitalnega živca (ONS). Za izvedbo ONS je odločilno mnenje konzilija za bolečino.

PRVA IZBIRA

Prvo vrsto izbora zdravljenja izvaja zdravnik družinske medicine na primarni zdravstveni ravni. Zdravnik se odloča o zdravlilu prvega izbora za zdravljenje migrenske epizode (abortivno zdravljenje), kot so triptani in nespecifični analgetiki. Na tej stopnji je pomembno, da se oceni učinkovitost analgetikov in zdravljenje prilagaja potrebam bolnika. Hkrati se ocenjuje učinek migrene na kakovost življenja z vprašalnikom MIDAS (4). Vprašalnik je dostopen po internetu. Ko zdravnik ugotovi, da migrena pomembno vpliva na bolnikovo delovanje in ga ovira oziroma onesposablja, se odloči za uvedbo preventivnega zdravljenja migrene. Pri odločitvah je pomemben dnevnik glavobola, ki ga bolnik izpolnjuje en mesec. Pomemben dejavnik za preventivno zdravljenje je tudi uporaba analgetikov za zdravljenje migrene. Čezmerna uporaba analgetikov kaže na razvoj glavobola ob čezmernem jemanju zdravil (GČZ). Dogovorno se preventivno zdravljenje uvede, če ima bolnik dva do tri ali več resnih migrenskih napadov na mesec, ki se nezadovoljivo odzivajo na zdravljenje z analgetiki. Uvedbo preventivnega zdravljenja vedno individualiziramo.

Raziskave so pokazale, da ima 21 % bolnikov z migreno štiri ali več napadov na mesec. Ocenili so, da približno 25 % bolnikov z migreno potrebuje preventivno zdravljenje. Večina preventivnih zdravil, zlasti klasičnih, ima potencialno neželene učinke. Pri uvedbi preventivnega zdravljenja moramo upoštevati razmerje med tveganjem in koristjo za bolnika (5).

Na učinkovitost preventivnega zdravljenja moramo počakati vsaj dva meseca pri ciljnem oziroma optimalnem prenosljivem odmerku, preden zaključimo, da je zdravilo neučinkovito. Preventivno zdravilo je učinkovito, če se število dni z glavobolom na mesec zmanjša za 50 % ali več, čeprav je tudi manjše zmanjšanje pogostnosti migrene lahko koristno, še posebno če bolnik zdravilo dobro prenaša. Poleg zmanjšanja števila migrenskih dni moramo v zvezi z učinkovitostjo upoštevati tudi intenziteto migrenskih napadov in onesposobljenost, ki sta povezani z migreno. Bolniki, ki prejemajo preventivno zdravljenje, potrebujejo obdobjo oceno za spremljanje neželenih učinkov in koristi. Zaradi ocene učinkovitosti naj bi vsak bolnik vodil koledar glavobola. Po 6 do 12 mesecih učinkovitega preventivnega zdravljenja naj bi pri večini bolnikov zmanjševali in prekinili zdravljenje. Nekaterim bolnikom pa lahko koristi daljše zdravljenje. Če se pogostnost glavobola poveča, ko se odmerek zdravila zmanjša, odmerek spet povečamo oziroma ponovno uvedemo zdravilo. Pred uvedbo preventivnega zdravljenja bi morali preveriti čezmerno uporabo zdravil za akutno zdravljenje. Čezmerna uporaba opioidov, kombiniranih analgetikov in triptanov je opredeljena kot jemanje 10 dni ali več na mesec, enostavnih analgetikov pa 15 dni ali več mesečno (6).

Med preventivnimi zdravili prve izbire predlagamo zdravila iz treh različnih farmakoloških skupin, ki se najpogosteje uporabljajo v klinični praksi. Mednje spadajo propranol, topiramate in amitriptilin. Izbira temelji na individualnih značilnostih bolnika z migreno.

Antiepileptiki

Topiramate

Za topiramate je visoka kakovost dokaza, da zmanjša pogostnost migrene v odmerku 100 mg na dan, kar je tudi priporočeni odmerek. Obstaja visoka kakovost dokaza, da odmerek 100 mg na dan zmanjša število napadov, vendar je velika pogostnost stranskih učinkov. Odmerek moramo postopno povečevati. Začetni odmerek je nizek, le 25 mg na dan, in ga počasi povečujemo vsak teden za 25 mg, da izboljšujemo prenosljivost (7).

Parestezije so med pogosto opaženimi neželenimi učinki. Drugi neželeni učinki so utrujenost, izguba apetita, slabost, diareja, bolečine v trebuhu in hujšanje. Med centralne neželene učinke spadajo še somnolenca, nespečnost, motnje spomina in koncentracije, govora in razpoloženja.

Topiramamat je preventivno zdravilo, ki je koristno pri bolnikih s čezmerno telesno težo. Kontraindiciran je v nosečnosti, med dojenjem, ob ledvičnih kamnih in glavkomu.

Beta adrenergični zaviralci

Propranolol

Visoka kakovost dokaza obstaja za propranolol v odmerku 40 mg do 160 mg. Propranolol je dobra izbira kot začetno preventivno zdravilo. Začetni odmerek za propranolol je 20 mg do 40 mg dvakrat dnevno. Odmerek se postopno povečuje na vsaka en do dva tedna zaradi izboljšanja prenosljivosti.

Neželeni učinki beta adrenergičnih zaviralcev vključujejo utrujenost, zmanjšano toleranco za napor, mraz, gastrointestinalne simptome, vključno z diarejo, zaprtjem. Znani so tudi ortostatska hipotenzija, bradikardija in impotenca. Neželeni učinki s strani osrednjega živčevja so omotica, motnje spanja z nočnimi morami, depresija in motnje spomina (8).

Zaviralci beta so relativno kontraindicirani pri bolnikih z arterijsko hipotenzijo, kongestivnim srčnim popuščanjem, astmo, Raynaudovim fenomenom, depresijo in sladkorno boleznijo. O uporabi propranolola razmišljamo pri bolnikih s komorbidnostmi, kot so arterijska hipertenzija in anksioznost, ne pa depresija.

Antidepresivi

Amitriptilin

Za amitriptilin je močno priporočilo in visoka kakovost dokaza, da se uporablja v odmerku 10 mg do 100 mg na dan pri izbranih bolnikih za preventivo migrene. Redko bolniki potrebujejo in prenesejo večji odmerek.

Neželeni učinki tricikličnih antidepresivi so pogosti. Med antimuskarinske stranske učinke štejemo suha usta, kovinski okus, bolečino v epigastriju, zaprtje, omotico, zmedenost, tahikardijo, palpitacije, zamegljen vid, sedacijo in zadrževanje urina. Prav tako sta ortostatska hipotenzija in povečanje telesne teže med pogosto opaženimi stranskimi učinki (9). Amitriptilin priporočamo bolnikom z migreno in simptomi depresije, z motnjami spanja in drugimi bolečinami, kot so bolečine v vratu in glavobol tenzijskega tipa.

Nutricevtiki

Koencim Q10 močno priporočajo v odmerku 300 mg na dan (100 mg 3-krat na dan), kakovost dokaza za profilakso migrene pa je nizka. Za magnezij obstaja močno priporočilo in nizka kakovost dokaza. Magnezijev citrat za preventivo migrene priporočajo v odmerku 600 mg (9). Uporaba repuha ima močno priporočljivo in zmerno kakovost dokaza. Za preventivo migrene ga priporočamo v odmerku 75 mg dvakrat dnevno. Učinek je majhen, stranski učinki pa minimalni. Priporočajo se le tisti izdelki, v katerih so odstranjeni karcinogeni in hepatotoksični alkaloidi, ki vsebujejo manj kot 15 % petasinov. Bolnike moramo opozoriti, da ne uživajo rastlin v kakršnikoli obliki. Uporaba belega vratiča ima močno priporočilo in zmerno kakovost dokazov. Objave v literaturi kažejo, da beli vratič ni bolj učinkovit kot placebo (10).

Vedenjski in kognitivni dejavniki

Migrenski sprožilci

Migrenski sprožilci so dejavniki, ki prehodno povečajo verjetnost za migrenski napad ob izpostavitvi takemu sprožilcu. Zdi se, da imajo bolniki z migreno prag za migrensko epizodo, sprožilci pa jo sprožijo, če je prag presežen. Iz tega sledi, da se sočasno delovanje več sprožilcev sešteje in povzroči migrensko epizodo, vsak posamičen sprožilec pa ne ali redko. Pri migreni priporočamo izogibanje sprožilcem. Sicer so sprožilci zelo različni in mehanizem ni jasen. Nekaterim sprožilcem, kot sta menstruacija ali sprememba vremena, se ne moremo izogniti. Drugi sprožilci so odvisni od odziva posameznika na sprožilce, kot je stresna izkušnja, ne pa od sprožilca samega (stresni dogodek). Svetuje se, da se bolnik nauči spoprijemati se s sprožilci. V povprečju pri vsakem bolniku z migreno ugotovimo 6 sprožilcev. Pet najpogostejših sprožilcev za migrenski napad so stres, izpuščanje obroka ali postenje, sprememba vremena, pomanjkanje spanja in pri ženskah hormonske spremembe (11). Prehranski sprožilci so sicer značilni, niso pa med najpogostejšimi. Med prehranskimi sprožilci so nitriti, nitrati, glutamat, aspartat, tiramin, feniletilamin, histamin, flavonoidi, alkohol in kofein. Običajno mora oseba z migreno voditi dnevnik glavobola več mesecev, da ugotovimo, kateri izmed sprožilcev je za bolnika pomemben.

Psihosocialni dejavniki in dejavniki življenjskega sloga

Zdravniki družinske medicine naj bi ocenili psihosocialne dejavnike, saj najboljše poznajo družinske razmere in ožje socialno okolje bolnikov. Do neke mere poznajo tudi delovno okolje oseb z migreno. Zdravniki družinske medicine svetujejo nefarmakološke preventivne ukrepe glede življenjskega sloga, higiene spanja, telesne aktivnosti, prehranjevanja in drugo. Pri tem sodeluje zdravstvena vzgojna dejavnost, ki jo vodijo diplomirane medicinske sestre

oz. diplomirani zdravstveniki (DMS/DZ) in zajema delavnice za obvladovanje stresa in svetovanje glede prehrane na ravni primarne zdravstvene dejavnosti. Fizioterapevti vodijo delavnice telesnih dejavnosti.

Usidranih dejavnikov življenjskega sloga ni enostavno spremeniti. Prvi korak je učenje o vplivu dejavnikov na migreno. Drugi korak je analiza bolnikovega trenutnega življenjskega sloga in uvidevanje, kje in kako njegov način življenja odstopa od priporočenega. Tretji korak je uporaba dnevnika, ki pomaga bolniku oceniti učinek dejavnikov življenjskega sloga na migrenske napade. Četrti korak je spremeniti življenjski slog in zabeležiti učinek na pogostnost migrene v dnevnik glavobola. Obvladovanje stresa je pomemben in verjetno najtežji del življenjskih sprememb. Pri tem je koristen posvet s psihologom in ocena osebnosti. Med vedenjsko zdravljenje spadajo tudi druge bolnikove veščine, ki so primerne za obvladovanje migrene, kot so samonadzor, komunikacijske veščine o bolečini, higiena spanja, stalna telesna aktivnost in določanje življenjskega tempa.

Dolgoročen uspeh zdravljenja migrene je predvsem odvisen od nefarmakoloških ukrepov. Zdravniki družinske medicine sodelujejo tudi pri rehabilitaciji oseb z glavobolom. Mnogi bolniki potrebujejo kratkotrajni bolniški dopust, če jih glavobol onesposablja in je sprožilec povezan z delovnim okoljem. V skupnosti obstajajo različne zdravstvene službe, ki lahko bolnikom s kroničnimi glavoboli pomagajo pri zdravljenju. Pomembna so društva, ki pomagajo pri učenju tehnik sproščanja z organizacijo različnih tečajev. V centrih za krepitev zdravja, ki delujejo v večjih zdravstvenih domovih, diplomirane medicinske sestre vodijo razne skupine, ki pomagajo pri spremembi življenjskega sloga in vodijo izobraževalne delavnice. V skupnosti so različne možnosti za rekreacijo in redno telesno aktivnost. Bolniki s kroničnimi glavoboli potrebujejo pomoč družine. Družinski člani naj poznajo značilnosti zdravstvenih težav svojega člana, da ga lahko pri zdravljenju podpirajo in po potrebi sodelujejo z njegovim zdravnikom (12). Obratno je neugodno družinsko okolje sprožilec migrene in vir kronične migrene. V tem primeru je pomembna socialna intervencija za ureditev družinskih razmer.

Dnevnik glavobola

Vsak bolnik naj bi na začetku po diagnozi najmanj 4 tedne izpolnjeval dnevnik glavobola. Sočasno nekaj mesecev izpolnjuje koledar glavobola. Dnevnik glavobola je namenjen ugotovitvi točne diagnoze. Z uporabo dnevnika lahko natančneje ločimo glavobol tenzijskega tipa, blage oblike migrene in čezmerne uporabe analgetikov, kar je pomembno za zdravljenje. Dnevnik poda informacijo o stopnji migrenskih napadov in s tem prispeva k odločitvi za začetno akutno zdravljenje. Poleg tega izvemo informacije o uporabi zdravil brez recepta in njihovi učinkovitosti. Bolniki lahko tudi uvidijo povezavo med dejavniki in ugotovijo sprožilce migrene. Koledar glavobola je pomemben za spremljanje terapevtskih intervencij, kar velja predvsem za nova zdravila. V

njem pridobimo informacije o številu glavobolov in onesposobljenosti bolnika, kar je izhodišče za uvedbo preventivnega zdravljenja in vedenjske terapije. Iz elektronskih dnevnikov lahko ugotovimo bolnikovo sodelovanje za zdravljenje. Pomembna je tudi informacija o čezmerni uporabi zdravil.

Akupunktura

Akupunktura predstavlja eno izmed metod tradicionalne kitajske medicine (TKM), zato se izvaja po načelih, ki veljajo v TKM. V Cochrane analizi so pokazali, da je akupunktura učinkovita glede na navidezno akupunkturo (13). V zaključku analize je navedeno, da je akupunktura koristna za preventivo epizodične migrene, stopnja dokaza pa je majhna. Poleg tega lahko štejemo akupunkturo za vsaj tako učinkovito kot farmakološko zdravljenje (14). Pri kronični migreni je učinek akupunkture večji od topiramata (14). Kljub temu je malo študij za kronično migreno.

Transkutana električna stimulacija (TENS)

Transkutana električna stimulacija (TENS) spada med neinvazivne nevrostimulacijske metode. Učinki niso popolnoma pojasnjeni, najverjetneje pa deluje na senzorični vhod, zmanjšuje nociceptivni in povečuje nenociceptivni vtok. Metaanaliza je pokazala, da je TENS koristna in dobro prenosljiva izbira za bolnike z migreno (15).

Nefarmakološka obravnava

Redna telesna aktivnost

Pilotna študija je pokazala pozitivne učinke redne telesne aktivnosti na pogostnost migrenskih epizod. Zmanjšalo se je število migrenskih dni, izboljšala se je eksekutivna dejavnost. Trajno telesno aktivnost so primerjali s profilaktično uvedenim topiramatom in ugotovili, da med skupinama ni bilo razlik, pri obeh se je zmanjšalo število glavobolov. V skupini zdravljenjih s topiramatom so poročali o stranskih učinkih (16).

Psihološke metode pri migreni

Po sprejetem biopsihosocialnem modelu, ki temelji na predpostavki, da je stres povezan z disfunkcionalnim vedenjem in da na to povezavo vplivajo genetski, psihosocialni, psihološki in biokemični dejavniki. Zanimivo je, da se migrenske epizode sprožijo pri spremembah vzdražnostnega stanja možganov migrenika zaradi motnje spanja, nerednega obroka, psihične vznemirjenosti, prehitre relaksacije. Zato ima uravnoteženo življenje migrenika ugodne učinke na potek

migrene. V skladu s biopsihosocialnim modelom so pomembne naslednje vedenjske tehnike: relaksacijski trening, biofeedback, kognitivno-vedenjska terapija (VKT), kombinacija VKT in farmakološke terapije. VKT je pomembna predvsem za bolnike s kronično migreno zaradi komorbidnih stanj. Izvaja se lahko individualno ali v skupinah.

Biološka povratna zveza (biofeedback)

Zdravljenje z biološko povratno zvezo je namenjeno dejavnosti avtonomnega živčevja. Namen je pridobiti nadzor nad simptomi in fiziološkimi funkcijami. Metaanalize so pokazale, da tako sprostitvene tehnike kot različne metode biološke povratne zveze zmanjšajo pogostnost migrene za 35–45 % (17, 18).

Sprostitvena terapija

Namen sprostitvenih metod je zmanjšanje splošne aktivnosti in zmanjšanje procesiranja informacij. Ob sprostitvi se zmanjša hipervigilanca, pozornost in anksioznost, kar poveča toleranco za bolečino. Progresivna mišična relaksacija sestoji iz postopne relaksacije posameznih mišičnih skupin. Pomembno je, da se izvaja redno, vsakodnevno. Učinki hipnoze so primerljivi z drugimi sprostitvenimi postopki (19). Progresivna mišična relaksacija je za naivne boljša kot avtogeni trening, ker učinek nastopi hitreje in motivacija ostaja velika. Študij s progresivno mišično relaksacijo pri migreni je malo.

Kognitivno vedenjska terapija (VKT)

Kognitivno vedenjska terapija je namenjena izboljšanju bolnikovega samozaupanja, samoučinkovitosti in nadzoru prepričanj. Bolniku omogoča spoprijemanje s stresom in lahko spremeni pričakovanja. Bolnikom z migreno, tako posameznikom kot skupinam, je VKT dostopna v obliki standardiziranih programov (20). Učinkovitost psihološkega zdravljenja so potrdili številni pregledni članki. Študije po letu 2000 so povečini opazovalnega tipa. Med njimi je zajeto tudi multidisciplinarno zdravljenje (21). Priporočeno je, da se farmakološko zdravljenje kombinira z nefarmakološkim, kot so vedenjske metode, na primer relaksacijski postopki (22).

DRUGA IZBIRA

Druga linija migrenske profilakse poteka na sekundarni ravni v nevrološki ali algološki ambulanti. Indikacija za napotitev na sekundarno raven je neodzivnost bolnika z migreno na dve profilaktični zdravili izmed treh priporočenih. Med neodzivnost štejemo ne le neučinkovitost profilaktičnega, ampak opustitev profilaktičnega zdravila zaradi stranskih učinkov. Ob tem morajo biti optimalno

upoštevani nefarmakološki ukrepi in psihosocialni dejavniki. Bolnik z migreno mora skrbno izpolnjevati dnevnik glavobola.

Monoklonska protitelesa proti peptidu, povezanim z genom kalcitonina (CGRP)

Najpomembnejši ukrep v drugi liniji je zdravljenje z biološkimi zdravili – monoklonskimi protitelesi (mPt) proti peptidu, povezanim z genom kalcitonina (CGRP). Do nove skupine bioloških zdravil, mPt proti CGRP so privedle številne multicentrične klinične raziskave. Razvita so bila štiri mPt: erenumab je usmerjen na peptidni receptor CGRP, eptinezumab, fremanezumab in galcanezumab pa na peptid CGRP. Erenumab, fremanezumab in galcanezumab so od leta 2020 na voljo tudi v Sloveniji. Nova zdravila so raziskovali specifično za preprečevanje migrene, medtem ko so vsa druga preventivna zdravila v prvi vrsti raziskovali za druge indikacije (22). Monoklonska protitelesa proti CGRP kažejo vsaj enako, glede na lastne izkušnje pa večjo učinkovitost v primerjavi z dosedanjimi oralnimi preventivnimi zdravili in boljše podatke o varnosti ter zaupanju. Poleg tega so mPt po dosedanjih izkušnjah izjemno varna, saj imajo malo neželenih pojavov. Monoklonska protitelesa nudijo učinkovito najnovejše zdravljenje za preprečevanje migrene in jih v Sloveniji že priporočamo za preventivo epizodne in kronične migrene ter glavobola zaradi čezmerne rabe zdravil (23, 24).

Evropske smernice za preventivno zdravljenje migrene z mPt proti CGRP (25) so bile uveljavljene pod okriljem Evropskega združenja za glavobol (The European Headache Federation – EHF) (tabela 1). Cilj je zdravnikom zagotoviti usmeritve pri zdravljenju epizodne in kronične migrene z mPt, in sicer na podlagi kliničnih in znanstvenih dokazov ter strokovnih smernic. Člani strokovne skupine (25) so zasnovali smernice na osnovi razvrstitve priporočil, ocene, razvoja in vrednotenja kliničnih študij. Na podlagi študij so izoblikovali klinična vprašanja, ki so temeljila na zdravljenju bolnikov z epizodno in kronično migreno z mPt proti CGRP v primerjavi s placebom in izidih zdravljenja. Moč (močno ali šibko) in smer (za ali proti) kliničnih študij so določili na osnovi razmerja med želenimi in neželenimi učinki, kakovosti dokazov, vrednosti, prednosti ter stroškov. Če ni bilo dovolj dokazov na osnovi študij, so upoštevali trditve strokovnjakov, ki so temeljile na dobri klinični praksi. Razpoložljive študije so pokazale, da so erenumab, fremanezumab in galcanezumab učinkoviti pri preprečevanju epizodne migrene. V skupinah, ki so prejemale mPt proti CGRP, se je zmanjšalo število glavobolov ali število migrenskih dni, število zdravil za akutno zdravljenje epizodne migrene, izboljšalo funkcionalno stanje oseb z migreno, hkrati pa je bilo zdravljenje varno.

Tabela 1. Priporočila za uporabo monoklonskih protiteles proti peptidu, povezanim z genom kalcitonina (mPt proti CGRP), za preprečevanje epizodne in kronične migrene (mnenje strokovnjakov) (25)

1) Kdaj ponuditi bolnikom z migreno mPt proti CGRP?

Bolnikom z epizodno migreno, ki so bili neuspešni vsaj pri dveh preventivnih zdravljenjih ali ki ne morejo uporabljati drugih preventivnih zdravil zaradi sočasnih bolezni, stranskih učinkov ali slabega sodelovanja pri zdravljenju, priporočamo uporabo mPt erenumaba, femanezumaba in galkanezumaba.

Enako velja za osebe s kronično migreno.

2) Kako naj bolniki z migreno uporabljajo druga preventivna zdravila ob zdravljenju z mPt?

Bolnikom z epizodno migreno pred začetkom jemanja erenumaba, femanezumaba in galkanezumaba predlagamo, da prenehajo jemati peroralna preventivna zdravila, razen če bolnik s predhodno kronično migreno še ni jemal preventivnih zdravil. V tem primeru predlagamo, da se mPt dodajo k dosedanjemu zdravljenju, nato pa ponovno ocenimo potrebo po ukinitvi oralnih preventivnih zdravil.

Bolnikom s kronično migreno, ki se zdravijo s katerikoli peroralnim preventivnim zdravilom in z nezadostnim učinkom zdravljenja, priporočamo dodatno erenumaba femanezumab in galkanezumab, nato pa ponovno ocenimo potrebo po ukinitvi oralnega preventivnega zdravila.

Bolnikom s kronično migreno, ki se zdravijo z onabotulinumtoksinomA z nezadovoljivim učinkom zdravljenja, priporočamo, da pred začetkom zdravljenja z mPt prenehajo zdravljenje z botulinom toksinom.

Bolnikom s kronično migreno, ki se zdravijo z mPt in ki bi lahko od tega imeli korist, priporočamo dodatno peroralno preventivo zdravilo.

3) Kdaj je treba bolnikom z migreno zdravljenje z mPt proti CGRP ustaviti?

Bolnikom z epizodno migreno predlagamo, da razmislijo o prenehanju zdravljenja z mPt 6–12 mesecev po začetku zdravljenja.

Enako velja za bolnike s kronično migreno.

4) Ali moramo bolnike s kronično migreno zaradi čezmernega uživanja zdravil najprej zdraviti, preden ponudimo zdravljenje z mPt?

Bolnikom s kronično migreno in čezmerno uporabo akutnih zdravil priporočamo mPt pred ukinitvijo zlorabljenih zdravil ali po ukinitvi.

5) Pri katerih bolnikih mPt proti CGRP ne bomo uporabljali?

Predlagamo, da se mPt izogibajo nosečnice ali doječe ženske z migreno, osebe, ki uživajo alkohol ali droge, s srčnožilnimi ali možgansko-žilnimi boleznimi ter s hudimi duševnimi motnjami.

6) Ali je treba spremljati morebitni razvoj vezajočih se in/ali nevtralizirajočih protiteles?

Bolnikom z migreno, ki se zdravijo z mPt, ni potrebno testiranje na vezajoča se in/ali nevtralizirajoča protitelesa v vsakodnevni klinični praksi. Predlagamo nadaljnje raziskave možnih posledic vezajočih in/ali nevtralizirajočih protiteles.

Druška preventivna zdravila

Flunarizin spada med kalcijeve antagoniste s šibkim priporočilom in visoko kakovostjo dokaza, da je v odmerku 10 mg dnevno učinkovito profilaktično zdravilo, zlasti pri vertiginozni migreni. Šibko priporočilo je zaradi stranskih učinkov, kot sta depresija in povečanje telesne teže. Pri bolnikih z depresijo ga ne uporabljamo. Za verapamil je šibko priporočilo in nizka kakovost dokaza. Ima malo stranskih učinkov, vendar so dokazi o njegovi učinkovitosti zelo omejeni. Lizinopril je v odmerku 20 mg dobro prenosljiv, vendar so dokazi o njegovem učinku omejeni in je korist majhna, zato ima šibko priporočljivost, kakovost dokaza pa je nizka. Kandesartan je v odmerku 16 mg močno priporočljiv, z

zmerno kakovostjo dokaza. Ena kakovostna raziskava je podprla njegovo uporabo in ugotovila, da so stranski učinki minimalni (26). Kandesartan in lizinopril imata dokazano učinkovitost za profilakso migrene in na splošno malo stranskih učinkov. Ciljni odmerek kandesartana je 16 mg na dan in lizinopril 20 mg na dan. Ker so klinične izkušnje z lizinoprilom šibke, se daje prednost kandesartanu. Venlafaksin je terapija izbora pri bolnikih z depresijo in anksioznostjo, pa tudi vertiginozno migreno, a so izkušnje z njim omejene. Priporočajo nizke odmerke, med 12,5 in 75 mg dnevno (27). Za valproat je visoka kakovost dokaza, da je v odmerkih 500 mg do 1500 mg na dan učinkovito profilaktično zdravilo; kljub temu je priporočilo šibko glede njegovega tveganje-korist pri večini bolnikov. Pogosto povečuje telesno težo in je lahko vzrok reverzibilnega tremorja, izpadanja las. Izogibamo se mu pri ženskah v rodnem obdobju. V primeru uporabe ga kombiniramo s folno kislino. Potencialno je teratogen. Za gabapentin je močno priporočilo in zmerna kakovost dokaza pri ciljnem odmerku najmanj 1200 mg na dan za profilakso migrene.

TRETJA IZBIRA

Tretja izbira se nanaša na postopke, do katerih pride v algoloških ambulantah, in obsega kombinacijo zdravil prve in druge izbire, maloinvazivne intervencijske postopke, nevromodulacijski metodi in obravnavo v multidisciplinarnem timu. O napotitvi na terciarno raven se odloča zdravnik specialist nevrolog ali algolog. Terciarna raven obsega multidisciplinaren pristop, sestavljen iz strokovnjakov s področja nevrologije, psihiatrije, psihologije, algologije in fizioterapije. Multidisciplinarni tim danes že deluje v Ambulanti za bolečino Bolnišnice Petra Držaja, kjer je zdravljenje usmerjeno individualno vsakemu bolniku z migreno.

Kombinacija zdravil prvega in drugega izbora

Za profilakso in preprečevanje migrene so na voljo različna zdravila. Izbira pravega agenta je pomembna. Pri izbiri pravega zdravila je treba upoštevati učinkovitost, neželene učinke, kontraindikacije, stroške in skladnost. Prav tako je ključnega pomena upoštevati komorbidna zdravstvena stanja in medsebojno delovanje zdravil. Učinkovitost zdravljenja je mogoče oceniti šele po 2- do 3-mesečnem preizkušanju; celoten preizkus lahko traja do 6 mesecev. Vedno začnite z majhnim odmerkom in ga počasi povečujte. Zaželeno je monoterapija, saj uporaba več kot enega zdravila ne prinaša pomembnih koristi, razen če ni indicirano za druga komorbidna stanja. Bolnike je treba ponovno oceniti, zdravila pa po možnosti prekiniti po 1 letu, tudi če se simptomi izboljšajo. Uspešno zdravljenje je opredeljeno kot zmanjšanje migrenskih napadov za vsaj 50 % (28).

Maloinvazivni intervencijski postopki

Živčne blokade so vsekakor bolj preprosta in za bolnika ugodnejša pot za doseganje nadzora nad migreno (29). Nekoliko bolje jasni strokovni konsenzi so se pojavili šele v zadnjih nekaj letih (30). Povzeto iz konsenza sekcije za blokade ameriškega združenja za glavobol lahko pričakujemo dober učinek blokad za prekinitev hudih glavobolov, če jih uporabljamo za prekinitev migrenskega statusa ali akutne migrene, glavobola v skupkih, posredovanje med uvajanjem profilakse in občasno ponavljanje blokad pri zdravljenju kroničnega dnevnega glavobola (31). Blokade vej kranialnih živcev ali kranialnega živca samega oz. cervikalnih živcev imajo dober terapevtski učinek pri nekaterih pacientih pri vseh primarnih glavobolih, sodeč po objavljenih podatkih so ti rezultati najboljši pri glavobolu v skupkih (32). Blokiramo lahko zatilne živce, majhnega in velikega na zunanjih izstopiščih na skalpu ter tretji zatilni živec v vratu, in sicer danes le pod ultrazvočnim nadzorom, aurikulotemporalne, supra in infraorbitalne, trohlearne, tudi velike veje trigeminalnega živca, sfenopalatinalne, zgornje vratne medialne veje dorzalnih živcev. Skupna sta mesto aplikacije in verjetno pot prenašanja vpliva blokade – trigeminocervikalna os. Pri pomanjkanju raziskav, kakršno je trenutno, pomen placeba ni jasen. Učinkovite so lahko tudi trigger blokade (33). Pri tej metodi je pogoj za izvajanje blokade obstoj trigger občutljivosti v vratnih mišicah, trapeziusu, semispinalni in temporalni mišici ali sternokleidomastoideusu (34).

Zdravljenje kronične migrene z onabotulinumtoksinomA je učinkovito in varno pri kronični migreni. Smernice EHF predvidevajo zdravljenje z onabotulinumtoksinomA, ko odpove zdravljenje z 2 ali 3 preventivnimi zdravili. Predvidevajo tudi predhodno detoksikacijo. Zdravljenje se izvaja v skladu s protokolom PREEMPT. Opredeljujejo odzivnost med zdravljenjem in priporočajo, kako se oceni odziv. Priporočajo dodatno oceno stanja po zdravljenju z onabotulinumtoksinomA. Smernice temeljijo na dokazu in raziskavi PREEMPT ter na ekspertnih mnenjih (35).

Transkranialna magnetna stimulacija (tMS) in transkranialna direktna elektrostimulacija (tDES)

Transkranialna magnetna stimulacija (tMS) je diagnostična in terapevtska metoda, ki je namenjena akutnemu in preventivnemu zdravljenju migrene. tMS oddaja nihajoče magnetno polje s površine lasišča, da inducira tok v sosednji skorji. Magnetni impulzi se oddajajo en za drugim v tMS z enim impulzom (etMS) ali kot niz impulzov v ponavljajočih se tMS (ptMS). Večino so tMS uporabljali za klinične in raziskovalne namene. Na podlagi teorije, da etMS lahko ovira razširjajočo se kortikalno depresijo, so dokazali, da je učinkovit pri akutnem zdravljenju migrene z avro. Za ambulantno samozdravljenje so razvili prenosno napravo za akutno zdravljenje migrene z avro. Na podlagi teorije, da ponavljajoča se tMS (ptMS) spreminja vzdražljivost možganov in aktivnost nevrotransmiterjev, so ptMS proučevali v preventivnem zdravljenju migrene. Za

to, da ima lahko ptMS vlogo v preventivi migrene, obstaja malo dokazov, vendar so potrebne nadaljnje študije (36). Rezultati študij tudi kažejo, da je lahko tDES koristno orodje pri profilaksi migrene kot del multimodalnega zdravljenja (37). Dognano je, da je poraba analgetikov po tDES pri migreni brez avre in migrene z avro za 72 % oziroma 49 % manjši. Metoda je neinvazivna, varna, ima majhno tveganje za neželene učinke, nizko ceno in dobro prenosljivost.

Obravnava v multidisciplinarnem timu

Ena od dokaj učinkovitih možnih rešitev je interdisciplinarna obravnava teh bolnikov (38). Gre za sočasno timsko in koordinirano obravnavo. Tim sestavljajo strokovnjaki različnih specialnosti medicinske in tudi nemedicinske stroke. Sama sestava tima še ne zagotavlja uspeha. Po kanadskih priporočilih morajo biti za učinkovito obravnavo teh bolnikov izpolnjeni nekateri pogoji.

- 1) Tim mora biti multidisciplinaren. Člani tima morajo med sabo koordinirano sodelovati in uporabiti različne metode lajšanja bolečine.
- 2) Terapevtski pristop mora biti izčrpen, integrativen, vključevati mora različne metode. Zdravljenje se ne sme osredotočiti samo na fizične, temveč tudi na psihične, socialne in profesionalne dejavnike, saj lahko ti v veliki meri vplivajo na doživljanje bolečine.
- 3) Bolnik je del tima. Zavedati se moramo, da je bolnik največji »ekspert« za svojo bolečino. To mu je treba dati vedeti. S tem se avtomatično zviša raven komunikacije med bolnikom in zdravnikom, kar je ključnega pomena za zdravljenje. Komunikacija, ki poteka »enostransko«, bolnik in zdravnik sta na različnih pozicijah, pogosto pripelje do frustracij na obeh straneh.
- 4) Kontinuiteta oskrbe in vzdrževanje stabilnosti. Večina bolnikov s kronično bolečino bo potrebovala oskrbo na dolgi rok. Težko je misliti, da so bolniki v nekem trenutku tudi ob uspešni terapiji ozdravljeni. Velika večina bo potrebovala dodatno oskrbo v prihodnosti.
- 5) Zagotavljanje dosegljivosti predvidenih (različnih) metod zdravljenja, ki so predvidene, sicer sistem ne more zaživeti v praksi.

ČETRTA IZBIRA

Četrta izbira vključuje intenzivne interventne metode, kot je nevrostimulacija zatilnega živca, (ONS) in je priznana ter preizkušena nevromodulatorna metoda (39). Uporablja se pri kronični migreni in glavobolu v skupkih, ki sta rezistentna na farmakološke in neinvazivne nevromodulatorne načine zdravljenja. Odprte raziskave potrjujejo učinkovitost ONS pri kronični migreni in glavobolu v skupkih. Interpretacija rezultatov kontroliranih raziskav dopušča možnost specifičnih učinkov ONS. Mehanizem delovanja ONS ni jasen. Za specifičen učinek je pomemben učinek na nevronska omrežja, ki so pri kronični migreni in glavobolu v skupkih hiperekscitabilna. Nespecifičen učinek predstavlja učinek placeba, ki je pri nevromodulaciji velik in ga je v kontroliranih študijah težko

nadzorovati. Izkazalo se je, da je ONS varna metoda. Uporablja se v terciarnih centrih. Pomembna je predhodna selekcija kandidatov s preizkusom.

SKLEP

Preventivno zdravljenje migrene predstavlja izziv na vseh ravneh zdravstvenega sistema. Zato smo v Sekciji za glavobol – Slovensko zdravniško društvo izdelali predlog algoritma za preventivo migrene na primarni, sekundarni in terciarni ravni. Algoritem predvideva zdravljenje prvega, drugega, tretjega in četrtega izbora, ki se udejanja na različnih ravneh zdravstvene dejavnosti. Temelji na biopsihosocialnem pristopu, ki predvideva upoštevanje biopsihosocialnih dejavnikov na vseh ravneh delovanja in pri vsakem izboru preventivnega zdravljenja. Algoritem upošteva dostopnost in invazivnost medicinskih ukrepov ter stopnjo dokazov o učinkovitosti. Zato izbor prvega reda sestavljajo zdravila, ki so se izkazala za učinkovita v kliničnih študijah in jih uporabljamo na primarni zdravstveni ravni. Izbira četrtega reda vsebuje invazivne metode, ki so pri nas dostopne in se izvajajo le v terciarnem centru. Pomembna novost je uvedba mPt proti CGRP, ki so pomemben del nabora preventivnega zdravljenja, dostopni na sekundarni ravni. Predlog algoritma za preventivo migrene predstavlja klinično pot bolnika z migreno, ki potrebuje preventivno zdravljenje.

LITERATURA

1. Wallwork SB, Bellan V, Catley MJ et al. *Neural representations and the cortical body matrix: implications for sports medicine and future directions.* Br J Sports Med. 2016; 50(16): 990–6.
2. Whitcomb BW, Mumford SL, Perkins NJ, et al. *Urinary cytokine and chemokine profiles across the menstrual cycle in healthy reproductive-aged women.* Fertil Steril. 2014; 101(5): 1383–91.
3. Heled Y, Fleischmann C, Epstein Y. *Cytokines and their role in hyperthermia and heat stroke.* J Basic Clin Physiol Pharmacol. 2013; 24(2): 85–96.
4. Dahlöf CG. *Measuring disability and quality of life in migraine.* Drugs Today (Barc). 2003; 39 (Suppl D):17–23.
5. Gürsoy AE, Ertaş M. *Prophylactic Treatment of Migraine.* Noro Psikiyatr Ars. 2013; 50(Suppl 1): S30–S35.
6. D'Amico D, Tepper SJ. *Prophylaxis of migraine: general principles and patient acceptance.* Neuropsychiatr Dis Treat. 2008; 4(6): 1155–67.
7. Pringsheim T, Davenport W, Mackie G, et al. *Canadian headache society prophylactic guidelines development group. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis.* Can J Neurol Sci. 2012; 39(2 Suppl 2): S1–59.
8. D'Amico D, Tepper SJ. *Prophylaxis of migraine: general principles and patient acceptance.* Neuropsychiatr Dis Treat. 2008; 4(6): 1155–67.
9. Gaul C, Diener HC, Danesch U; Migravent® Study Group. *Improvement of migraine symptoms with a proprietary supplement containing riboflavin, magnesium and Q10: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial.* J Headache Pain. 2015; 16:516.

10. Rajapakse T, Pringsheim T. *Nutraceuticals in Migraine: A Summary of Existing Guidelines for Use. Headache.* 2016; 56(4): 808–16.
11. Marmura MJ. *Triggers, protectors, and predictors in episodic migraine. Curr Pain Headache Rep.* 2018; 22(12): 81.
12. Petek D. *Obravnava glavobola v ambulantni zdravniški družinske medicine 2017. V: Zaletel M, Žvan B, ur. Življenje brez glavobola. Ljubljana: Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni, 2017: 211–21.*
13. Linde K, Allais G, Brinkhaus B, et al. *Acupuncture for the prevention of episodic migraine. Cochrane Database Syst Rev* 2016; 6: CD001218.
14. Yang CP, Chang MH, Liu PE, et al. *Acupuncture versus topiramate in chronic migraine prophylaxis: a randomized clinical trial. Cephalalgia.* 2011; 31(15): 1510–21.
15. Tao H, Wang T, Dong X, et. *Effectiveness of transcutaneous electrical nerve stimulation for the treatment of migraine: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Headache Pain.* 2018; 19(1): 42.
16. Varkey E, Cider A, Carlsson J, et al. *Exercise as migraine prophylaxis: a randomized study using relaxation and topiramate as controls. Cephalalgia.* 2011;31(14):1428–38.
17. Nestoriuc Y and Martin A. *Efficacy of biofeedback for migraine: a meta-analysis. Pain* 2007; 128(1–2): 111–27.
18. Andrasik F. *Biofeedback in headache: an overview of approaches and evidence. Cleve Clin J Med.* 2010; 77(Suppl 3): S72–S76.
19. Adachi T, Fujino H, Nakae A, et al. *A meta-analysis of hypnosis for chronic pain problems: a comparison between hypnosis, standard care, and other psychological interventions. Int J Clin Exp Hypn.* 2014; 62(1): 1–28.
20. Wallasch TM, Kropp P. *Multidisciplinary integrated headache care: a prospective 12-month follow-up observational study. J Headache Pain.* 2012; 13(7): 521–29.
21. Gaul C, van Doorn C, Webering N, et al. *Clinical outcome of a headache-specific multidisciplinary treatment program and adherence to treatment recommendations in a tertiary headache center: an observational study. J Headache Pain.* 2011;12(4):475–83.
22. Martelletti P. *The application of CGRP(r) monoclonal antibodies in migraine spectrum: needs and priorities. BioDrugs.* 2017;31:483–5.
23. Mitsikostas DD, Reuter U. *Calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies for migraine prevention: comparisons across randomized controlled studies. Curr Opin Neurol.* 2017; 30: 272–80.
24. Reuter U. *A review of monoclonal antibody therapies and other preventative treatments in migraine. Headache.* 2018; 58(Suppl 1): 48–59.
25. Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, et al. *European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. J Headache Pain.* 2019 [citirano 25. februarja 2019]. Dosegljivo na: <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0955-y>.
26. Stovner LJ, Linde M, Gravidahl GB et al. *Comparative study of candesartan versus propranolol for migraine prophylaxis: A randomised, triple-blind, placebo-controlled, double cross-over study. Cephalalgia.* 2014; 34(7): 523–32.
27. Salviz M, Yuce T, Acar H et al. *Propranolol and venlafaxine for vestibular migraine prophylaxis: A randomized controlled trial. Laryngoscope.* 2016; 126(1): 169–74.
28. Ha H, Gonzalez A. *Migraine Headache Prophylaxis. Am Fam Physician.* 2019; 99(1): 17–24.
29. Ashkenazi A, Levin M. *Greater occipital nerve block for migraine and other headaches: is it useful? Curr Pain Headache Rep.* 2007; 11(3): 231–5.
30. Ashkenazi A, Blumenfeld A, Napchan U, et al. *Peripheral nerve blocks and trigger point injections in headache management - a systematic review and suggestions for future research. Headache.* 2010; 50(6): 943–52.

31. Blumenfeld A, Ashkenazi A, Napchan U, et al. Expert consensus recommendations for the performance of peripheral nerve blocks for headaches-a narrative review. *Headache*. 2013; 53(3): 437–46.
32. Evans RW. Peripheral nerve blocks and trigger point injections in headache management: trigeminal neuralgia does not respond to occipital nerve block. *Headache*. 2010; 50(7): 1215–6.
33. Robbins MS, Kuruvilla D, Blumenfeld A, et al. Trigger point injections for headache disorders: expert consensus methodology and narrative review. *Headache*. 2014; 54(9): 1441–59.
34. Villanueva, L, Fields, H. Endogenous central mechanisms of pain modulation. V: Villanueva, L, Dickenson, AH, Ollat, H, ur. *The pain system in normal and pathological states: a primer for clinicians*. Seattle, WA: IASP Press 2004: 223–43.
35. Wang YF. OnabotulinumtoxinA injection in the treatment of chronic migraine. *Prog Brain Res*. 2020; 255: 171–206.
36. Lipton RB, Pearlman SH. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of migraine. *Neurotherapeutics*. 2010; 7(2): 204–12.
37. Przeklasa-Muszyńska A, Kocot-Kępska M, Dobrogowski J et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) and its influence on analgesics effectiveness in patients suffering from migraine headache. *Pharmacol Rep*. 2017; 69(4): 714–21.
38. Kontos AP, Elbin RJ, Trbovich A, Womble M, Said A, Sumrok VF, French J, Kegel N, Puskar A, Sherry N, Holland C, Collins M. Concussion Clinical Profiles Screening (CP Screen) Tool: Preliminary Evidence to Inform a Multidisciplinary Approach. *Neurosurgery*. 2020; 87(2): 348–6.
39. Lambru G, Matharu MS. Occipital nerve stimulation in primary headache syndromes. *Ther Adv Neurol Disord*. 2012; 5(1): 57–67.



POVZETEK

Primarne glavobolne motnje so najpogostejše nevrološko stanje v ambulantah zdravnika družinske medicine, obravnava bolnikov z glavoboli je pogosto suboptimalna, zadovoljstvo pacientov pa nizko. K specialistu za glavobol je namreč napotenih manj kot 2 % bolnikov. V svetu in tudi v Sloveniji predstavlja migrena veliko družbeno in finančno breme. Glavna razloga za to sta zelo veliko število bolnikov z ogromno onesposobljenostjo in premalo strokovnjakov s področja glavobola, ki nimajo dovolj usmerjenega strokovnega znanja, da bi lahko poskrbeli za toliko pacientov. Za odpravo te vrzeli pri obvladovanju glavobolov so za izboljšanje dostopa večjega števila oseb z glavoboli v specialistično oskrbo predlagali obravnavo preko telemedicine. Danes je postala telemedicina nujna praksa za zdravstveno varstvo, zagotavlja oskrbo na družbeno oddaljeni način, minimizira geografske in fizične ovire, ohranja osebno zaščito in preprečuje širjenje COVID-19. Obravnava oseb z migreno v mreži TeleMigrena pomeni nove perspektive optimalne oskrbe in spreminja paradigme zdravljenja v luči novih bioloških zdravil tako za akutno kot tudi preventivno zdravljenje.

Ključne besede: migrena, telemedicina, TeleMigrena, zdravljenje

SUMMARY

Primary headache disorders are one of the most common neurological conditions seen in family physician clinics, often sub-optimally managed, and patient satisfaction levels are often poor. Less than 2% of patients are referred to a headache specialist. Migraine poses a huge social and financial burden on healthcare systems around the world as well as in Slovenia. A major reason for this is the very large number of patients affected by this disorder, often with enormous disability, and insufficient specialists to cater to these large numbers. To address this gap in the management of headaches, telemedicine treatment has been proposed to improve the access of more people with headaches to specialist care. Today, telemedicine has become a necessary practice for health care, providing care in a socially remote way, minimizing geographical and physical barriers, maintaining personal protection and preventing the spread of COVID-19. The management of patients with migraine in the TeleMigrena network represents new perspectives on optimal care and changes treatment paradigms in the light of new biological drugs for acute as well as preventative treatment.

Key words: migraine, telemedicine, TeleMigraine, treatment.

UVOD

Obravnava glavobolov večinoma ni optimalna, zato je zadovoljstvo pacientov nizko. Glede na globalne stroške v letu 2019 so glavobolne motnje povzročile kar 46,6 milijonov let živečih z onesposobljenostjo (YLD) (1). Zato ni nič presenetljivega, da so glavoboli najpogostejše nevrološko stanje v ambulantah zdravnika družinske medicine (ZDM), obravnava bolnikov z glavoboli pa je suboptimalna. K specialistu za glavobol je namreč napotenih manj kot 2 % bolnikov (2).

BREME MIGRENE V SLOVENIJI

Oceno stroškov absentizma smo v Sloveniji za leto 2016 izvedli na številu pacientov z migreno in številu dni bolniških odsotnosti zaradi migrene, ki jo opredeli zdravnik, ter povprečnem dnevnem strošku dela. Podatke iz nacionalne baze NIJZ smo dopolnili s podatki, zbranimi s spletno anketo, na podlagi katerih smo lahko poleg stroškov absentizma ocenili tudi stroške prezentizma. Ocenjen povprečni letni strošek absentizma na koristnika odsotnosti je bil 531 evrov, če smo upoštevali podatke iz nacionalne baze bolniškega dopusta, povprečni letni strošek absentizma na koristnika odsotnosti na podlagi anketnih podatkov pa je znašal 626 evrov, povprečno 578,5 evra. Ocena letnih stroškov prezentizma na pacienta se je gibala na širokem intervalu med 344 in 900 evri, povprečno 622 evrov (3). Iz teh podatkov lahko sklepamo, da so stroški za migreno v letu 2016 samo na račun absentizma in prezentizma znašali približno 72 milijonov evrov.

Glavni razlog za veliko družbeno in finančno breme je zelo veliko število onesposobljenih bolnikov, premajhno število strokovnjakov s področja glavobola in premalo usmerjenega strokovnega znanja za obravnavo glavobolov med ZDM. Poleg tega je v primarnem zdravstvu premalo časa, ki ga lahko ZDM usmerjeno namenijo bolnikom z glavoboli.

Za odpravo te vrzeli pri obvladovanju glavobolov so za izboljšanje dostopa večjega števila bolnikov s tovrstnimi težavami v specialistično oskrbo predlagali različne modele. Dodatno je pandemija s koronavirusom COVID-19 od leta 2019 znatno vplivala na zagotavljanje zdravstvene oskrbe. Marca 2020 je veliko zdravstvenih organizacij v svetu odpovedalo elektivne klinične preglede. Temu smo bili priča tudi pri nas v Sloveniji. Bolnike z nujnimi napotnicami smo obravnavali v urgentnih nevroloških ambulantah, zaradi česar so čakalnice na urgencah pokale po šivih od preobremenjenosti. V tem času smo zdravniki z večino bolnikov v nevroloških ambulantah opravljali pogovore po telefonu.

TELEMEDICINA

Telemedicina v realnem času z interaktivno video in zvočno komunikacijo na daljavo med pacientom in zdravnikom se je začela v času pandemije v svetu hitro razvijati in uveljavljati. Danes je postala nujna praksa za zdravstveno varstvo, saj zagotavlja oskrbo na družbeno oddaljeni način, minimizira geografske in fizične ovire, ohranja osebno zaščito

in preprečuje širjenje COVID-19 (4). Že pred pandemijo se je telemedicina začela uveljavljati zlasti na področjih, kjer ni bilo na razpolago zdravnikov ali zdravstvene oskrbe (5). Primer v Sloveniji je telemedicinska mreža za oddaljeno zdravljenje možganske kapi – TeleKap (6).

V ljubljanskem kliničnem centru smo začeli uveljavljati projekt Telemigrena. Za realizacijo projekta nas še vedno pesti pomanjkanje kadra, zlasti diplomiranih medicinskih sester. Mnogi nevrologi so pri projektu pripravljeni sodelovati, saj menijo, da bo olajšal pot zdravljenja in spremljanja njihovih bolnikov z migreno z večjo dostopnostjo ter zmanjšanjem čakalnih vrst. Projekt je osredotočen na pacienta in njegovo izobraževanje ter sledi strategiji za individualizacijo zdravljenja glede na simptome in potrebe oseb z migreno.

OBRAVNAVA GLAVOBOLOV S POMOČJO TELEMEDICINE

Nedavna ameriška študija (4) je pokazala, da je bilo med 648 pacienti, ki so uporabljali telemedicino pri svojem zdravljenju, 14,5 % bolnikov vključenih na novo, kar 85,5 % bolnikov pa jo je uporabljalo za spremljanje svoje bolezni. Med telemedicinskimi obiski je bilo 43,7 % bolnikov pregledanih pri specialistu za glavobol, 34,4 % pri splošnih nevrologih, 30,7 % bolnikov pa pri zdravnikih primarne zdravstvene oskrbe. V ambulantni družinski zdravnik je 11,3 % bolnikov ocenila medicinska sestra, 2,2 % bolnikov pa usmerjena medicinska sestra.

V času študije je 23,6 % bolnikov uporabljalo telemedicinsko oskrbo enkrat na mesec, preostali pa do enkrat na teden. Devet bolnikov ni poročalo o pogostnosti uporabe telemedicine.

Pri obravnavi s pomočjo telemedicine 92,6 % pacientov ni dobilo nove diagnoze glavobola, le 7,4 % bolnikov je poročalo, da so dobili novo diagnozo. Omeniti velja, da je bilo 52,4 % bolnikom skozi telemedicinski obisk predpisano novo zdravljenje, načrta zdravljenja niso spremenili pri 43,7 % bolnikov.

Na vprašanje, ali bi za svojo oskrbo in zdravljenje glavobola še naprej uporabljali obiske preko telemedicine je 44,8 % bolnikov odgovorilo z »da«, 45,0 % bolnikov je navedlo »da, vendar ne za vse obiske«, 7,1 % bolnikov je odgovorilo z »ne«, 3,1 % bolnikov pa je bilo negotovih. Ta študija je bila primerljiva z drugimi študijami, ki so uporabljale telemedicino pri obravnavi glavobolov.

V študijo, ki so jo izvedli na Norveškem, so vključili bolnike z neakutnim glavobolom v dve skupini. V prvo skupino so vključili 200 bolnikov, ki so jih obravnavali s pomočjo telemedicine, v drugo pa 202 bolnika, ki so jih obravnavali tradicionalno z obiskom v ambulant. V končnih ciljih med obema skupinama ni bilo nobene razlike pri obravnavi. Po enem letu spremljanja pri 291 (72,4 %) bolnikih, ki so se odzvali, ni bilo razlike v stopnji zadovoljstva med obema skupinama (85,5 % v telemedicinski skupini v primerjavi z 88,1 % v tradicionalni skupini, $p = 0,653$). V študiji so zaključili, da je telemedicinska obravnava učinkovita, varna in zadovoljiva alternativa osebnemu obisku pri bolnikih z neakutnimi glavoboli (7).

Študija, izvedena v Združenih državah Amerike, je vključevala 45 bolnikov, ki so jim po začetnem posvetu v ordinaciji diagnosticirali migreno in jih randomizirali tako, da so jih obravnavali s pomočjo telemedicine ali na tradicionalen način v ambulant. Bolnike so spremljali 1., 3., 6., 9. in 12. mesec. Analizirali so skupno 200 obiskov. Klinični izidi, vključno z migreno, številom glavobolnih dni in povprečno intenzivnostjo glavobola po 12. mesecih, se med obema skupinama niso razlikovali. Bolniki, ki so bili obravnavani s pomočjo telemedicine, so poročali o večjem udobju in manjši odsotnosti z dela. Poleg tega je bil povprečni skupni čas, porabljen v telemedicinski skupini, pomembno krajši (25 min proti 34 min, $p < 0,01$). Kljub temu pa so pacienti v obeh skupinah trajanje obiskov dojemali podobno (8).

V Združenih arabskih emiratih v Dubaju so preizkusili nov model za zdravljenje glavobola, ki so ga uvedli v dveh primarnih zdravstvenih centrih (9). Opisali so vpliv modela, ki ga je imel na povečanje števila pacientov za specialistično oskrbo pri nevrologu, usmerjenem v glavobole, kot tudi na bolnikov odziv in raven zadovoljstva. Model so predstavljali tedenski obiski na dveh klinikah za glavobol z multidisciplinarnim timom, ki so ga sestavljali nevrolog, splošni zdravnik, psiholog in medicinska sestra. Obiski pri nevrologu so bili možni tudi preko telemedicine. Bolnike so v dva centra napotili iz vseh zdravstvenih zavodov v Dubaju. Nadaljnji obiski so bili bodisi pri splošnem zdravniku bodisi prek teleglavobola pri nevrologu. Za oceno glavobola vsakega bolnika na začetku in ponovno pri nadaljnjem spremljanju so uporabili vprašalnik HURT (Headache Under-Response to Treatment). Podatke so analizirali z uporabo različice SPSS. Model se je izkazal za učinkovitega z večjim številom bolnikov z glavoboli v specialistični obravnavi, izboljšanjem nadzora glavobolov in zmanjšanjem nevarnosti čezmerne uporabe zdravil med izhodiščnim in nadaljnjimi obiski. Zadovoljstvo pacientov je bilo po prvem obisku 80- do 90-% in se je pri nadaljnjem spremljanju še izboljševalo. Zaključili so, da je multidisciplinarni model glavobola izboljšal dostop bolnikov do usmerjenih nevrologov, nadzor glavobolov in raven zadovoljstva pacientov.

MIGRENA IN TELEMEDICINA

Iz navedenih študij in dubajskega modela je razvidno, da je telemedicinski stik optimalen za obravnavo migrene in glavobolov. Migreno običajno diagnosticiramo s pogovorom med nevrologom in bolnikom ter postavimo diagnozo na osnovi kriterijev IHC-3, beta različka (10). Zato je pri prvem obisku pomembna natančna anamneza s seznamom simptomov in drugih informacij v zvezi z glavobolom. Zdravnik pogosto potrebuje dodatna pojasnila glede simptomov oziroma skuša prepoznati, ali ima bolnik dodatne težave. Nujen je strukturiran intervju, ki zajame tipične simptome in omogoča prepoznavo razpoloženskih in drugih funkcionalnih motenj z oceno socialnih dejavnikov. Migrena, razen med avro, navadno ne povzroča žariščne nevrološke simptomatike, zato je potreben le orientacijski nevrološki status, ki ga telemedicinska obravnava omogoča. Tudi zdravljenje migrene lahko prav tako izpeljemo na daljavo. Zdravnik v izvidu predpiše zdravila in priporoča spremembe življenjskega sloga za obvladovanje simptomov in sprožilnih dejavnikov migrene ter hkrati vedno priporoča vodenje migrenskega dnevnika. Bolnika je možno usmeriti na dodatne preiskave in na obisk k drugim specialistom, če posumimo na sekundarni glavobol. Za obravnavo migrene je pomemben multidisciplinarni pristop. Psihosocialna komponenta pri migreni bi se morala začeti takoj po postavitvi diagnoze kot sestavni, standardni del zdravljenja. Študije nevrološke ocene neakutnih glavobolov brez klinične nevrološke simptomatike s pomočjo telemedicine so pokazale, da lahko te ocene štejemo za varen način. Podobno bomo tudi v ljubljanskem UKC začeli uvajati obravnavo bolnikov z migreno, zlasti tiste s pogosto epizodno, kronično in rezistentno migreno, po modelu nacionalne mreže TeleKap (6).

Mreža TeleMigrena

Multidisciplinarni tim za obravnavo migrene na daljavo v mreži TeleMigrena sestavljajo nevrologi ali algologi z usmerjenim znanjem s področja glavobola, diplomirana medicinska sestra oz. diplomirani zdravstveniki (DMS/DZ) z usmerjenim znanjem s področja glavobola, klinični psiholog, strokovni sodelavec in informatik, koristen pa je tudi fizioterapevt.

Član mreže TeleMigrena je tudi ZDM. Vsak član v mreži TeleMigrena ima svojo pomembno vlogo:

Zdravnik družinske medicine prepozna pacienta z migreno glede na kriterije ICH-3 in ga napoti v nadaljnjo obravnavo.

Specialist za glavobol (nevrolog/algolog) mora imeti v mreži TeleMigrena na voljo dovolj časa za obravnavo bolnikov, kar je odvisno tudi od števila in frekvence pregledov. S pomočjo telekonzultacij, ki vključujejo anamnezo, klinični pregled in proučitev izvidov, nevrolog postavi delovno diagnozo, ki jo s spremljanjem bolnikov potrdi ali jo lahko tudi ovrže, in izdela načrt morebitne

dodatne diagnostike ter farmakološkega in nefarmakološkega zdravljenja. Po vsaki obravnavi zdravnik napiše izvid z navodili v računalniški sistem, ki je hitro dostopen bolnikom in njihovim osebnim zdravnikom. Pri obravnavi v sistemu TeleMigrena lahko zdravnik konzultant napiše tudi elektronski recept in/ali napotnico. Lahko tudi neposredno svetuje družinskim zdravnikom.

Specializirana medicinska sestra/tehnika opravlja organizacijsko delo, ki vključuje urejanje terminov telemedicinskih pregledov, izobraževanje bolnikov in svetovanje glede načina življenja, obvladovanja sprožilcev, spodbujanje pri preventivnem zdravljenju, pregledovanje podatkov v elektronskem dnevniku glavobola in poročanje zdravniku.

Klinični psiholog je ključnega pomena pri diagnostiki anksiozno-depresivnih motenj in vedenjsko-kognitivnem zdravljenju pri poslabšanju migrene oziroma pri obvladovanju kronične migrene in glavobola zaradi čezmerne rabe zdravil.

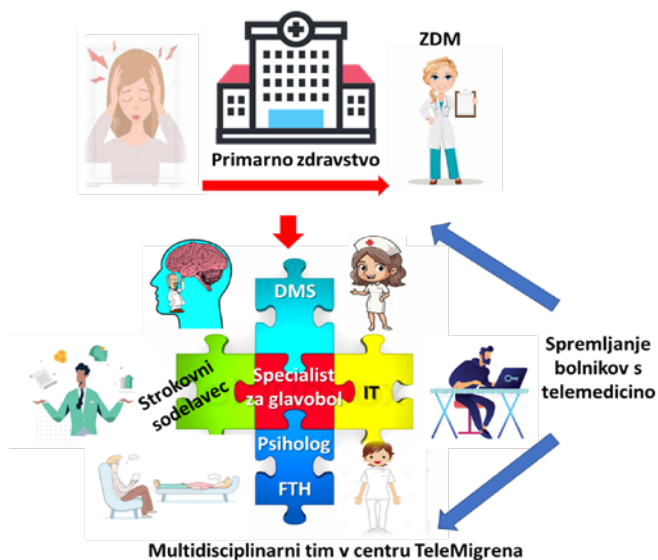
Fizioterapevt na daljavo uči paciente sprostitvene tehnike in druge nefarmakološke strategije za uspešno obvladovanje migrene.

Informatik skrbi za tehnično podporo strojne in programske opreme, zlasti pri vzpostavitvi programov za aplikacijo podatkov, videokonference, za prenos slikovnega materiala in izvidov ter vzpostavitev in skrb za informacijsko podporo registra bolnikov z migreno. Njegova vloga je tudi pri usposabljanju tako strokovnega tima v mreži TeleMigrena kot bolnikov, vključenih v zdravljenje s pomočjo telemedicine.

Strokovni sodelavec skrbi za statistično obdelavo podatkov, vodenje registra bolnikov z migreno, poroča o morebitnih tehničnih zapletih v mreži in sodeluje pri pripravi poročil o delovanju Centra za TeleMigrena.

Poudariti je treba pomen nenehnega izobraževanja in spodbujanja bolnikov k čim manjši porabi analgetikov in k upoštevanju preventivnega, tudi nefarmakološkega zdravljenja, ki ju omogoča sistem TeleMigrena. Zelo pomembno je postaviti jasne indikacije, katerim bolnikom z neakutnimi glavoboli je telemedicinski sistem namenjen, ter o tem obvestiti ZDM.

Ob implementaciji mreže TeleMigrena bo ključna in nujna tudi rešitev financiranja storitev v okviru obstoječe ureditve v Sloveniji.



Slika 1. Mreža TeleMigrena

ZDM – zdravnik družinske medicine; DMS – diplomirana medicinska sestra; IT – informatik; FTH – fizioterapevt

SKLEP

TeleMigrena lahko osebam z migreno razširi in izboljša dostop do specialistične oskrbe in odpre nove možnosti, da več bolnikov prejme ustrezno oziroma bolj optimalno oskrbo na različnih ravneh zdravstvenega varstva, vključno z zdravljenjem v usmerjenem multidisciplinarnem timu.

Rezultati zgoraj navedenih študij so pokazali, da telemedicina olajša zdravljenje glavobola za številne bolnike, še zlasti v času pandemije COVID-19. Izkazala se je tudi visoka stopnja zadovoljstva pacientov in želja po nadaljnji uporabi telemedicine v prihodnje, ne glede na pandemijo COVID-19.

Zdravljenje oseb z migreno s pomočjo telemedicine pomeni nove perspektive in spreminja paradigme zdravljenja migrene v luči novih bioloških zdravil tako za akutno kot tudi preventivno zdravljenje.

LITERATURA

1. Steiner T, Stovner L, Jensen R, et al. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. *J Headache and Pain*. 2020; 21: 137. [citirano 4. januar 2022] dosegljivo na: <https://thejournalofheadacheandpain.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s10194-020-01208-0.pdf>.
2. Latinovic R, Gulliford M, Ridsdale L. Headache and migraine in primary care: consultation, prescription, and referral rates in a large population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77(3): 385–7.
3. Došenović Bonča P, Lotrič Dolinar A, Žvan B. Stroški izgub produktivnosti zaradi migrene v Sloveniji: analiza stroškov absenzizma in prezentizma na podlagi podatkov iz administrativnega vira in ankete. V: Žvan B, Zaletel M, Zupan, eds. *Migrena 2020 [Elektronski vir]*. Ljubljana: Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni, 2020: 59–66.
4. Chiang C-C, Halker Singh R, Lalvani N, et al. Patient experience of telemedicine for headache care during the COVID-19 pandemic: An American Migraine Foundation survey study. *Headache*. 2021; 61: 734–9.
5. Hatcher-Martin JM, Adams JL, Anderson ER, et al. Telemedicine in neurology: Telemedicine Work Group of the American Academy of Neurology update. *Neurology*. 2019; 94: 30–8.
6. Žvan B. Organizacija nacionalnega centra in mreže TeleKap – Ali lahko vizija postane realnost? V: Žvan B, Zupan M, Zaletel M, ur. *Akutna možganska kap XI*. Ljubljana: Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni, 2017: 57–74.
7. Müller KI, Alstadhaug KB, Bekkelund SI. Headache patients' satisfaction with telemedicine: a 12-month follow-up randomized non-inferiority trial. *Eur J Neurol*. 2017; 24: 807–15.
8. Friedman DI, Rajan B, Seidmann A. A randomized trial of telemedicine for migraine management. *Cephalalgia*. 2019; 39: 1577–85.
9. Khan M, Al Madani A, Habboush S, et al. Multidisciplinary headache clinic-impact of a new model for headache care in Dubai. *Clinical Neurol Neurosurg*. 2021: 208.
10. No authors listed. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) *The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition*. *Cephalalgia*. 2018; 38(1): 1–211.

VODENJE OSEB Z MIGRENO V NEVROLOŠKI AMBULANTI

MANAGEMENT OF MIGRAINE PATIENTS IN A NEUROLOGICAL OUTPATIENT SETTING

Jožef Magdič

POVZETEK

Migrena je ob glavobolu tenzijskega tipa najpogostejša oblika primarnega glavobola in večina bolnikov naj bi bila diagnosticirana in zdravljena na primarni ravni. Kljub temu še vedno veliko bolnikov z migreno obravnavamo v nevrolški ambulant. Večina napotitev in pregledov na sekundarnem nivoju je diagnostičnih, le manjši delež bolnikov pa potrebuje zahtevno obravnavo ter daljše spremljanje in vodenje na tem nivoju. Za takšne bolnike je priporočljiva obravnava v usmerjeni ambulant za glavobole, ki v Sloveniji formalno še niso vzpostavljene. Zato so potrebne organizacijske spremembe, kar bi s standardiziranim pristopom zagotovilo kakovostno in enako dostopno oskrbo bolnikov z glavobolom na različnih nivojih. Na sekundarni nivo naj bi bili napoteni bolniki z refraktarnim in onesposablajočim glavobolom in drugimi redkimi oblikami glavobola. Na tem nivoju bi morali vzpostaviti time za glavobol v okviru nevrolških ambulant v vseh regijskih bolnišnicah. Terciarni nivo bi predstavljali centri za glavobol, ki bi zagotavljali obravnavo bolnikov z najbolj refraktarnimi primarnimi in sekundarnimi glavoboli. Slednji bi morali skrbeti tudi za stalno strokovno izobraževanje in implementacijo mednarodnih priporočil v nacionalne smernice.

Ključne besede: diagnostika, glavobol, kakovost, nivo obravnave, zdravljenje

SUMMARY

Migraine and tension headaches are the most common types of primary headache and the majority of patients should be managed on the primary care level. However, we still see many migraine patients in the neurological outpatient setting. Most of those referrals and cases are diagnostic, with only a minority needing complex and long-term management at that level. Such patients should be managed in dedicated headache teams, which formally do not exist in Slovenia. There is a need for re-organisation and improvement of care through standards and quality service at all levels. Only patients with refractory, disabling headache and other rare headache types should be referred to the secondary level. Specialised headache teams should be established at every regional hospital with a neurology outpatient setting. Headache centres should be formed for managing patients with the most refractory primary and secondary headaches. Such centres should also take a role in continuous medical education and implementation of recommendations into national guidelines.

Key words: diagnostics, headache, level of care, quality, treatment

UVOD

Nevrološke bolezni so najpogostejši vzrok za onesposobljenost in migrena je med temi na drugem mestu za možgansko kapjo, ki prispeva k celokupnemu bremenu nevrološke onesposobljenosti, merjene z DALYs (angl. disability-adjusted life years). Migrena je v starostnem obdobju 10–60 let najpomembnejši vzrok za onesposobljenost, merjeno z YLDs (angl. years lived with disability) (1). Zaradi onesposobljenosti bolniki z glavobolom potrebujejo oskrbo v zdravstvu in migrena ter glavobol tenzijskega tipa sta najpogostejši obliki glavobola (2). Bolniki s tovrstnimi težavami so obravnavani tako v urgentni službi kot na vseh ravneh od primarnega, sekundarnega do terciarnega zdravstva. Zaradi tega in številčnosti je obravnava bolnikov z glavobolom pogosto nezadostna, necelovita in zato se bolniki vedno znova na različnih točkah vračajo v zdravstveni sistem ter pogosteje posegajo po samozdravljenju.

Kakovostna obravnava bolnikov z migreno se začne z natančno postavljeno diagnozo na podlagi kriterijev (3). Slediti ji mora posamezniku prilagojeno izobraževanje bolnika, ozaveščanje in določanje ciljev, izdelani pa morajo biti tudi kriteriji za napotitev na druge nivoje oz. k drugim specialistom. Breme migrene se lahko oceni s standardnimi vprašalniki, med katerimi sta tudi v slovenskem jeziku na voljo HIT-6 in MIDAS. Obvezno orodje za spremljanje bremena migrene, učinka in varnosti zdravljenja skozi čas je dnevnik glavobola (4). Ta naj bi zajel vsaj najbolj osnovne parametre, ki odražajo frekvenco glavobola, količino uporabljenih zdravil in oceno funkcionalne prizadetosti zaradi migrene. Sodobno in praktično orodje za spremljanje migrene so elektronski dnevniki (5).

V preteklosti so raziskave v evropskem prostoru pokazale glavne pomanjkljivosti pri obravnavi bolnikov z glavobolom, zelo podobne so tudi pri bolnikih z migreno. Velika večina bolnikov z migreno naj bi bila obravnavana na primarnem nivoju, v ambulantni specialista družinske medicine. Na primarnem nivoju se je zelo obneslo izboljšanje izobraževanja zdravnikov, ki so s tem pridobili kompetence na področju diagnostike, zdravljenja in spremljanja migrene (6, 7).

Obravnava bolnikov z glavobolom bi na vseh nivojih zdravstva morala biti poenotena. Zaradi pomanjkljivosti tudi v dobro razvitih zdravstvenih sistemih so strokovnjaki v združenji pobudi Evropske zveze za glavobol in Globalne kampanje proti glavobolu oblikovali priporočila za izboljšanje standardov obravnave (8). Predlagani so standardi za obravnavo na primarnem nivoju, v urgentnem centru, nevrološki ambulantni in v centru za glavobol. Nacionalna strokovna združenja za glavobol naj bi te standarde upoštevala pri izdelavi dejanskih kriterijev za kakovost klinične obravnave.

PRIMARNI NIVO

Večino bremena glavobola v družbi predstavljajo migrena, glavobol tenzijskega tipa in glavobol zaradi čezmerne uporabe zdravil. Okoli 90 % teh bolnikov bi morali obravnavati na primarnem nivoju, saj je to najbolj racionalno. Prav tako naj bi se diagnosticiralo najpogostejše sekundarne glavobole (kronični popoškodbeni glavobol, glavobol zaradi subarahnoidne krvavitve, temporalnega arteritisa, možganskega tumorja ali povišanega znotrajlobanjskega tlaka, okužbe živčevja, arterijske hipertenzije, glavkoma) in nevralgijo trojejnega živca. V urgentni službi bi se naj obravnavalo zgolj bolnike z akutnim sekundarnim glavobolom. Ker so diagnostični kriteriji popolnoma klinični, za opredelitev najpogostejših oblik primarnega glavobola niso potrebne zahtevne preiskave, je pa za kakovostno in celovito obravnavo potrebno dovolj časa, znanja in izkušenj. Poudarja se pomembna vloga primarnega nivoja, ki z ustreznim presojanjem na sekundarni ali celo terciarni nivo pošilja le tiste bolnike, ki to zares potrebujejo, saj sicer pride do prezasedenosti kapacitet ali upada kakovosti obravnave. Ocenjeno je, da potrebuje bolnik z migreno na primarnem nivoju v povprečju 1,25 ure obravnave na 2 leti, od tega okoli 45 minut za prvo obravnavo. Samo za oskrbo odraslih bolnikov z glavobolom na primarnem nivoju bi tako za populacijo 35.000 bolnikov potrebovali enega polno zaposlenega zdravnika (8, 9).

Glede na to, da v Sloveniji nevrologov na primarnem nivoju praktično ni, večina te ambulantne dejavnosti pade na pleča specialistov družinske medicine, šolske medicine in pediatrije. Trenutni model organizacije primarnega nivoja ne omogoča kakovostne obravnave bolnikov z migreno, saj so družinski zdravniki preobremenjeni, hkrati pa model financiranja iz zdravstvenega zavarovanja ne stimulira dejavnosti nevrološke ambulante na primarnem nivoju.

SEKUNDARNI NIVO

Okoli 10 % bolnikov potrebuje obravnavo pri specialistu, ki je posebej usmerjen v obravnavo glavobolov. To je pri nas najpogostejše nevrolog, lahko pa tudi algolog ali fiziater. Čeprav gre za formalno različne specializacije, ima tak specialist usmerjeno znanje s področja glavobola. Obravnavati mora bolnike s težjo obliko primarnega ali sekundarnega glavobola, ne pa tudi tistih z zelo redkimi oblikami glavobola. Praviloma dela ambulantno, saj le okoli 1 % bolnikov z glavobolom potrebuje bolnišnično obravnavo. Na tem nivoju je potrebno tesno, timsko sodelovanje s psihologom, fizioterapevtom, algologom. Zelo pomembno je timsko delo z medicinsko sestro, ki lahko na področju zdravstvene vzgoje, svetovanja in pregleda nad zdravljenjem prevzame del zdravnikovih nalog. Ocenjeno je, da bi en polno zaposleni zdravnik na sekundarnem nivoju oskrbel populacijo okoli 200.000 prebivalcev (8, 9).

Ta nivo oskrbe v Sloveniji trenutno pokrivajo splošne nevrološke in protibolečinske ambulate. Opaziti je nekaj več interesa za zdravljenje

migrene, odkar so na voljo sodobna zdravila v preventivi migrene. Se pa tudi na tem nivoju pozna pomanjkanje časa, namenjenega za obravnavo bolnika, pomanjkanje kadrov z usmerjenim znanjem iz glavobola. Verjetno je to tudi posledica dejstva, da na področju glavobola nimamo urejenega formalnega podiplomskega izobraževanja.

TERCIARNI NIVO

Okoli 10 % bolnikov s sekundarnega oz. 1 % s primarnega nivoja bi potrebovalo obravnavo na terciarnem nivoju. Tega predstavljajo centri za glavobol, praviloma v akademskih ustanovah in z zaposlenimi eksperti za glavobol. Hiter dostop do terciarnega centra morajo imeti tako bolniki s primarnega kot sekundarnega nivoja. Na tem nivoju naj bi se obravnavali bolniki z najbolj trdovratnimi in redkimi oblikami glavobola. Po zaključeni obravnavi naj bi se vseeno večina bolnikov, obravnavanih na terciarnem nivoju, vrnila nazaj v obravnavo na sekundarni ali primarni nivo. Strokovnjaki iz centra za glavobol morajo skrbeti tudi za stalno strokovno izobraževanje ali podiplomske tečaje s področja glavobola. Ocenjeno je, da je v centru za glavobol potreben en polno zaposleni specialist na 2.000.000 prebivalcev (8, 9).

V Sloveniji bi tako verjetno zadoščal en center za glavobol, ki pa bi moral biti organiziran »decentralizirano«, saj bi le s tem lahko zagotovili kritično maso znanja in izkušenj. Na republiškem nivoju bi tako povezali eksperte iz različnih strok in z izmenjavo znanja ter izkušenj zagotovili individualno obravnavo najzahtevnejših bolnikov z glavobolom.

KAKOVOST OBRAVNAVE

Standardi so osnovni pogoj za enako dostopno ter kakovostno obravnavo migrene na vseh nivojih. Standardizirati je treba vsa področja, od osebja, diagnostike, zdravljenja, povezovanja, organizacije do standardnega merjenja kakovosti, kar vodi v izboljšanje celotne obravnave in primerljivost. V tabeli 1 so prikazana področja, na katerih je priporočeno slediti kazalnikom kakovosti v obravnavi glavobola (10).

Kazalniki kakovosti obravnave bolnika z migreno ameriškega združenja za nevrologijo (angl. American Academy of Neurology) so celo bolj poenostavljeni in zajemajo naslednja področja: dokumentirana frekvenca migrene, posvetovanje o dejavnih tveganja za kronifikacijo migrene in spremembi življenjskega sloga, predpisano akutno zdravilo za migreno in predpisano preventivno zdravilo za migreno pri bolnikih z ≥ 6 migrenskimi dnevi ali 4 napadi migrene na mesec (11). Seveda imajo bolniki z migreno v ambulantni lahko že bolj usmerjeno obravnavo kot bolniki z glavobolom. Vseeno pa velja, da je zaradi spremljajočih drugih oblik glavobola (predvsem glavobol tenzijskega tipa, glavobol zaradi

čezmerne rabe zdravil) tudi pri bolnikih z migreno pri vsaki obravnavi treba preveriti diagnozo in opredeliti morebitne pridružene bolezni.

Z uporabo kazalnikov kakovosti je možno poenotiti in izboljšati obravnavo bolnikov v sleherni ambulant. Cilj je vzpostaviti bolniku dostopno, prijazno in strokovno obravnavo že na primarnem nivoju ali v splošni nevrološki ambulant. Glede na pogostost migrene je možno z relativno malo vložka in racionalnim pristopom izboljšati obravnavo migrene in drugih oblik glavobola. Pri tem je za širšo implementacijo kazalnikov kakovosti, smernic in priporočil stroke treba prilagoditi organizacijo dela ambulant. V prvi vrsti to pomeni nameniti bolniku z migreno dovolj časa za kakovostno ambulantno obravnavo, temu pa bi moral slediti tudi model obračunavanja storitev v okviru zdravstvenega zavarovanja.

Tabela 1. Področja, kjer je priporočeno spremljati kakovost obravnave bolnikov z glavobolom (povzeto po (10))

A. Natančna diagnoza oblike glavobola	
A1	Opremljen čas nastanka glavobola
A2	Diagnoza in oblika glavobola po Mednarodnih merilih glavobolnih motenj
A3	Ob prvem obisku postavljena delovna diagnoza
A4	Ob prvem ali naslednjem obisku postavljena dokončna diagnoza
A5	Ponovna ocena ustreznosti diagnoze ob naslednjem obisku
A6	Uporaba dnevnika za podporo ali potrditev diagnoze
B. Individualna obravnava	
B1	Čakalna lista za preglede glede na stopnjo nujnosti
B2	Dovolj časa za posamezni obisk
B3	Opremljen časovni potek glavobola
B4	Načrt zdravljenja, skladen s smernicami in diagnozo
B5	Zdravljenje vključuje psihološki pristop, kadar je to mogoče
B6	Zdravljenje ustreza oceni onesposobljenosti
B7	Spremljanje bolnikov za optimalni učinek
C. Možnosti napotitve	
C1	Možna napotitev s primarnega nivoja na druge nivoje
C2	Možnost nujne napotitve, kadar je to potrebno
D. Izobraževanje bolnika	
D1	Bolnik razume vzroke za glavobol in je seznanjen z namenom obravnave
D2	Bolnik prejme ustrezna pojasnila
E. Udobje	
E1	Ambulanta je udobna in čista
E2	Storitev je prijazna
E3	Čakanje na pregled je sprejemljivo za bolnike in zdravstvene delavce
F. Zadovoljstvo bolnikov	
F1	Bolnik je zadovoljen z obravnavo
G. Optimalna obravnava	
G1	Postopki za racionalno uporabo virov
G2	Bolniki nimajo čezmerne diagnostike
G3	Spremljanje stroškov obravnave
G4	Enakomerna in enakopravna dostopnost do oskrbe

H. Ocena učinkovitosti

- H1 Glede na bolnikovo oceno bremena simptomov (frekvenca, trajanje, jakost glavobola)
- H2 Glede na bolnikovo oceno onesposobljenosti
- H3 Glede na bolnikovo oceno kakovosti življenja

I. Varnost obravnave

- I1 Bolniki niso pretirano zdravljeni
- I2 Zavedanje in beleženje resnih neželenih učinkov

ICHD – angl. International Classification of Headache Disorders

ZAKLJUČEK

Migrena je kljub pogostosti še zmeraj velikokrat neprepoznana, nezdravljena in neustrezno obravnavana bolezen. Tudi dostopnost in uvajanje novih zdravil proti migreni v zadnjih letih ne bo izboljšalo kakovosti življenja bolnikov, če ne bomo temeljito in usklajeno spremenili sistema obravnave bolnikov na vseh nivojih zdravstva. Izobraževanje zdravstvenih delavcev, uveljavitev standardov in kliničnih poti ter vzpostavitev timov za glavobol bi bili potrebni koraki za premik k bolj celostni in kakovostni obravnavi bolnikov z migreno.

LITERATURA

1. GBD 2016 Neurology Collaborators. *Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016*. *Lancet Neurol.* 2019; 18(5): 459–80.
2. Vincent M, Wang S. *Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia.* 2018; 38(1):1–211.
3. *Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia.* 2018; 38(1): 1–211.
4. Peters M, Jenkinson C, Perera S, et al. *Quality in the provision of headache care. 2: defining quality and its indicators.* *J Headache Pain.* 2012; 13(6): 449–57.
5. Dodick DW, Tepper SJ, Lipton RB, et al. *Improving Medical Communication in Migraine Management: A Modified Delphi Study to Develop a Digital Migraine Tracker.* *Headache.* 2018; 58(9): 1358–72.
6. Lenz B, Katsarava Z, Gil-Gouveia R, et al. *Headache service quality evaluation: implementation of quality indicators in primary care in Europe.* *J Headache Pain.* 2021; 22(1): 33.
7. Braschinsky M, Haldre S, Kals M, et al. *Structured education can improve primary-care management of headache: the first empirical evidence, from a controlled interventional study.* *J Headache Pain.* 2016; 17(1): 24.
8. Steiner TJ, Göbel H, Jensen R, et al. *Headache service quality: the role of specialized headache centres within structured headache services, and suggested standards and criteria as centres of excellence.* *J Headache Pain.* 2019; 20(1): 24.
9. Steiner TJ, Antonaci F, Jensen R, et al. *European Headache Federation, Global Campaign against Headache Recommendations for headache service organization and delivery in Europe.* *J Headache Pain.* 2011; 12(4): 419–26.
10. Peters M, Jenkinson C, Perera S, et al. *Quality in the provision of headache care. 2: defining quality and its indicators.* *J Headache Pain.* 2012; 13: 449–57.

11. Robbins MS, Victorio MC, Bailey M, et al. Quality improvement in neurology: Headache Quality Measurement Set. *Neurology*. 2020; 95(19): 866-73.



UČINKI NA MIGRENO PO PREKINITVI ZDRAVLJENJA Z GALCANEZUMABOM

THE EFFECTS ON MIGRAINE AFTER DISCONTINUATION OF THERAPY WITH GALCANEZUMAB

Marjan Zaletel

POVZETEK

Migrena je nevrološko stanje, ki pomembno prispeva h globalnemu bolezenskemu bremenu. Dosedanja spoznanja na področju migrene podpirajo biopsihosocialni pristop k zdravljenju. Profilaktično zdravljenje migrene z biološkimi zdravili predstavlja pomemben napredek pri obvladovanju migrene pri posameznikih in v družbi. Študije z galcanezumabom (GALCA) prispevajo k spoznanju o delovanju monoklonskih protiteles proti-CGRP. Dosedanje ugotovitve študij z GALCA kažejo, da so biološka zdravila koristna, da je njihov učinek hiter in se vzdržuje med zdravljenjem. Po večmesečnem zdravljenju in prekinitvi zdravljenja se koristen učinek zmanjšuje, vendar je po več mesecih prekinitve še vedno dokazljiv. Prekinitiv zdravljenja z monoklonskim protitelesom ne povzroča odtegnitve simptomov in ne glavobola. Odzivi na prekinitiv zdravljenja z biološkim zdravilom se med bolniki z migreno zelo razlikujejo. Spoznanja o delovanju GALCA podpirajo domnevo, da biološko zdravljenje migrene zmanjšuje globalno breme bolezni zaradi migrene in da je potreben biopsihosocialni pristop za dolgoročne učinke zdravljenja migrene.

Ključne besede: biopsihosocialni model, galcanezumab, globalno breme bolezni, migrena, prekinitiv zdravljenja

SUMMARY

Migraine is a neurological condition that significantly contributes to the global burden of disease. Migraine research findings support a biopsychosocial approach to treatment and prove the thesis that migraine is a biopsychosocial disease. Prophylactic treatment with biological agents represents an important advance in migraine management in individuals and in society. Studies with galcanezumab (GALCA) contribute to the understanding of the action of anti-CGRP monoclonal antibodies. The findings of studies with GALCA are that biological treatment of migraine is beneficial, and the effect is rapid, and maintained during the treatment period. After several months of treatment and after discontinuation of the drug, the beneficial effect of GALCA decreases, but it is still detectable after several months. Discontinuation of monoclonal antibody therapy does not result in withdrawal effects, even headache. Responses to discontinuation of biological therapy vary widely among patients with migraine. The findings on GALCA support the assumption that treatment of migraine with biological drugs reduces the global burden of migraine and

a biopsychosocial approach is needed for the long-term effects of migraine management.

Key words: biopsychosocial model, discontinuation of treatment, galcanezumab, global burden of disease, migraine.

UVOD

Migrena je pogosta nevrološka motnja, ki ne povzroča mortalitete, je pa pomemben vir morbiditete. Ker povzroča znatno onesposobljenost, je pomemben vir globalnega bremena bolezni. Po oceni DALY za glavobol (disability-adjusted life years) v letu 2019 in v starostnem obdobju 25–49 let zavzema 5. mesto na lestvici globalnega bremena bolezni. Leta 1990 pa je v isti starostni skupini predstavljala 7. mesto. Torej gre za pomemben porast prispevka migrene h globalnemu bremenu bolezni v zadnjih dveh desetletjih (1). Po YLD (years lived with disability) v starostnem obdobju 15–49 let, ne glede na spol, migrena zavzema prvo mesto na lestvici bremena bolezni. Pri ženskah zavzema drugo mesto takoj za ginekološkimi motnjami (2). Navedeni epidemiološki podatki kažejo pomemben učinek migrene na človeške vire, ki se v visokih družbenih izdatkih, posrednih in neposrednih, ki nastajajo zaradi absentizma, prezentizma in zdravljenja (3). Zato je pomembno zmanjševati onesposobljenost. V ta namen uporabljamo biološka zdravila, kot je galcanezumab. Pomembno se je zavedati, da je migrena motnja, ki jo lahko obvladamo. Po naši analizi podatkov raziskave EHIS je razvidno, da dejavniki mentalne dimenzije zdravja, kot so motnje razpoloženja, bolečine v hrbtenici, utrujenost in motnje spanja, povzročajo slabo samooceno zdravja in pomembno vplivajo na migreno kot stresor oziroma so dejavnik slabe samoocene zdravja (4).

BIOPSIHOSOCIALNI PRISTOP K MIGRENI

Za nastanek migrene je potrebno sočasno delovanje bioloških in psihosocialnih dejavnikov. Zato jo razložimo z biopsihosocialnim modelom, ki zajema tako biološke, psihične in socialne dejavnike. Znano je namreč, da se migrenska epizoda pojavi ob delovanju več sprožiteljev, kot so sprememba vremena, uživanje nekatere vrste hrane, čezmerna telesna dejavnost ali psihični stres. Psihosocialni dejavniki, ki sestavljajo socialno okolje, kot sta delovno in družinsko okolje, ter razpoloženska stanja, kot je depresija, lahko prispevajo k pogostemu proženju migrenskih epizod. Poleg tega lahko tvorijo začaran krog z drugimi dejavniki, kot so motnje spanja, druge telesne bolečine in čezmerno uživanje analgetikov.

Nevrobiološka dognanja med migrensko epizodo niso dokončno pojasnjena. V prodromalni fazi se aktivira avtonomno živčevje z aktivacijo hipotalamusa. V fazi avre se pojavi razširjajoča se depresija možganske skorje. V fazi glavobola

se aktivira trigeminocervikalni kompleks (TTK), sprošča se kalcitonin v povezavi s peptidom za kalcitonin (CGRP), pojavi se nevrogeno vnetje (5). Kljub obširnim raziskavam še vedno ne poznamo vzročnega dejavnika za aktivacijo zgoraj naštetih možganskih struktur. Po sedanjem znanju lahko možgane pojmujeemo kot osrednji homeostatski organ, ki sprejema signale iz zunanjega in notranjega okolja organizma. Poleg tega lahko možgani predvidijo homeostatske potrebe v prihodnosti glede na znanje in pridobljene informacije. Slednje omogoča organizmu učinkovito prilaganje fizičnim in socialnim potrebam okolja. Ni treba posebej poudarjati, da čustvena stanja pomembno vplivajo na planiranje in odločitve posameznika. Če predvidena stanja v obliki homeostatskih predstav, ki nastanejo na temelju preteklih izkušenj, niso usklajena s trenutnim stanjem v telesu, nastane *napaka predvidevanja*. Slednja predstavlja stres za živčevje, zato se mora izničiti. V fizikalni dimenziji telesa se taka motnja kaže kot sprememba aktivacije nevronske omrežij oziroma njihove ekscitabilnosti. Aktivirajo se dejavniki, ki vplivajo na homeostatske zaznave in odzive raznih sistemov. Mednje spadata avtonomno živčevje in endokrinološki sistem. Posledica odzivov je nevrogeno vnetje, ki povzroči klinične simptome in znake migrenske epizode. Drugi način zmanjševanja napak predvidevanja je učenje, ki posodoblja homeostatske predstave in s tem prepreči maladaptacijske odzive, kot je migrena. Tako se doseže večje ujemanje s homeostatskimi zaznavami in se zmanjšuje napaka predvidevanja.

V praksi si ne znamo pojasniti, zakaj enkrat sprožilec sproži migrensko epizodo, drugič pa ne. Zato govorimo o sprožiteljih in ne o vzroku za migrensko epizodo. Gre za stohastično dogajanje, ki ga ne moremo pojasniti vzročno. Kljub temu teorija nevronske omrežij ponuja odgovor za takšne pojave. Predpostavimo lahko, da se migrenska epizoda sproži, ko se aktivira omrežje za migreno, ki ga sestavljajo kortikalne in subkortikalne strukture. Za aktivacijo migrenskega omrežja se mora pred tem aktivirati več omrežij za različne oblike nevarnosti in ogrožanja, ki se povezujejo v vozlišče za migreno. Poleg nocicepcije so tudi omrežja za socialno ogroženost, vidne podatke, prepričanja o ogroženosti in drugo. Če se aktivira več takšnih omrežij, ki jih imenujemo modulatorna, se aktivira omrežje za migreno. Zato lahko trdimo, da obstaja nevroreprezentacija za migreno. Proučevanja s funkcijsko magnetno reprezentacijo so pokazala elemente migrenske epizode v možganskem deblu, subkortikalno in v možganski skorji (6).

Za nastanek migrenske epizode je pomemben tudi prag aktivacije, da se celotno nevronske omrežje aktivira. Torej je pomembna nevronska ekscitabilnost, ki se uravnava z nevroglijo. Zato aktivacija glije ob povečani nevronske dejavnosti in sproščanju citokinov zmanjša prag aktivacije migrenske reprezentacije (7). Prav tako na delovanje nevroglije vplivajo provnetni sistemski citokini, ki se sproščajo ob stresu (8). Na ta način si lahko pojasnimo poslabšanje migrene ob vnetnih stanjih, kot je cepljenje proti COVID. Pomembno je tudi dejstvo, da se ob migrenski epizodi sprošča CGRP, ki lahko ostane trajno povišan pri kronični migreni (9). CGRP je pozitivno povezan z nivojem provnetnih citokinov v serumu (10). Možno je, da CGRP med migrensko epizodo povzroči sproščanje

provnetnih citokinov v živčevju in s tem povzroča nevrogeno vnetje. Zato je pomembno zmanjševanje CGRP z biološkimi zdravili, ki so zlasti učinkovita pri kronični in tvegani migreni.

Model, ki ga poznamo pri kronični bolečini in pojasnjuje, zakaj je sama bolečina lahko vzrok za nadaljnjo bolečino, lahko uporabimo za migreno (11). Stres, ki sproži migrensko epizodo, povzroči neprijetno izkušnjo migrene. V primeru, da imamo osebo, ki je nagnjena h katastrofiranju, se pojavi strah pred ponovno migrensko epizodo, ki povzroči izogibanje, hipervigilanco z motnjo spanja, motnje razpoloženja in onesposobljenost. Vse to je vir ponovnega stresa, ki sproži migrensko epizodo. V primeru, da oseba ne katastrofirajo, se oseba izpostavi stresorju, pride do učenja in posodobitve homeostatske reprezentacije. To lahko prepreči nadaljnje migrenske epizode ob izpostavitvi stresorju.

OBVLADOVANJE MIGRENE

Iz nevrobiološkega dogajanja migreni lahko izluščimo, da lahko migrensko epizodo obvladujemo z zdravili, ki delujejo na CGRP, kot so triptani, ditani in gepanti, ali delujejo neposredno na vnetje, kot so nesteroidni antirevmatiki, paracetamol in metamizol. Uporabljamo tudi profilaktična zdravila, ki zmanjšujejo pogostnost in intenzivnost migrenskih epizod. To so zdravila, ki delujejo na nevroglijo ali samo vzdražnost živčevja, kot so antiepileptiki, antidepresivi in blokatorji beta. Problem, ki se pojavlja pri nespecifičnih profilaktičnih zdravilih, so pogosti neželeni učinki, ki jih bolniki slabo prenašajo. Za obvladovanje migrene zato uporabljamo specifična monoklonska telesa proti-CGRP, ki zavirajo delovanje CGRP. Med specifična zdravila prištevamo Botulinus toksin, ki zavira sproščanje CGRP iz primarnih živčnih končičev na sekundarnem nevronu. Biopsihosocialni model nas uči, da so pomembne kognitivne tehnike, ker lahko spremenimo napovedovanje v možganih, popačene vzorce prepoznavanja nevarnih stanj in aktivacijo nevronskega omrežja za migreno. V vsakem primeru so pomembne vedenjske tehnike, s katerimi bolnik skuša stabilizirati homeostatske mehanizme zaradi specifične hrane, telesne dejavnosti in vnosa zdravil, ki sama po sebi, ob čezmernem uživanju, destabilizirajo homeostazo.

Zdravljenje migrene z monoklonska telesa proti-CGRP? (mPt proti-CGRP) predstavlja pomemben napredek v obvladovanju migrene (12). Pomembno je, da so koristni učinki mPt proti-CGRP takojšnji in dolgoročni. Ker je delovanje specifično in usmerjeno na zaviranje CGRP, ni pomembnih neželenih učinkov. Zato bolniki zdravljenje z anti-CGRP mPt dobro prenašajo brez večjih prekinitev. Sodelovanje bolnikov pri zdravljenju je odlično.

GALCANEZUMAB V PROFILAKSI MIGRENE

Galcanezumab je humanizirano monoklonsko telo, ki veže CGRP. Odobreno je za preventivno zdravljenje migrene pri odraslih. V fazi II randomizirane študije, nadzorovane s placebom, EVOLVE-2, (13) so ocenjevali učinkovitost GALCA pri osebah z epizodno migreno, starih 18–70 let, s pogostnostjo migrenskih dni med šest in 14 dni na mesec. Bolnike so randomizirali v skupino GALCA, ki je prejela subkutane injekcije zdravila enkrat mesečno skupaj tri mesece, in v skupino s placebom. Uporaba sočasnih preventivnih zdravil ni bila dovoljena. V 9. in 12. tednu je prišlo do izboljšanja migrenskih dni v skupini GALCA 120 mg v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo. V skupini GALCA 120 mg so ugotavljali večje izboljšanje po lestvici HIT-6 v primerjavi s skupino placebo, kar pomeni, da se je izboljšala kakovost življenja zdravljenih z GALCA. V tej študiji so zabeležili resne nevarne dogodke v 1,5 % primerov pri GALCA 120 mg in 0 % v skupini s placebom. Dogodki niso bili povezani z zdravilom. V študiji ni bilo smrtnih primerov. V fazi II randomizirane nadzorovane študije EVOLVE-1, (14) so ocenjevali varnost in učinkovitost GALCA pri osebah z epizodno migreno, s pogostnostjo migrenskih dni od šest do 14 dni mesečno. Bolnike so razvrstili v skupini GALCA 120 mg (s polnitvenim odmerkom 240 mg) in GALCA 240 mg, ki so prejeli subkutane injekcije zdravila enkrat mesečno, skupaj šest mesecev, in v skupino s placebom. V prvem in šestem mesecu je prišlo do zmanjšanja migrenskih dni v skupinah GALCA 120 mg (–1,8 dneva) in 240 mg (–1,9 dneva) v primerjavi s skupino, ki je prejela le placebo (–1,3 in –1,4 dneva). V obeh skupinah GALCA se je pomembno zmanjšala poraba analgetikov (–1,8 in –12,1 tablet). V obeh skupinah GALCA se je izboljšala tudi ocena na lestvici MIDAS v primerjavi s placebom. Slednje pomeni, da se je izboljšala kakovost življenja. Najmanj 50 % odzivnosti je bilo v obeh skupinah GALCA pomembno višje kot v skupini s placebom. V tej študiji so zabeležili 12 resno neželenih dogodkov s stopnjo 2,9 % v skupini GALCA 120 mg in 0 % v skupini GALCA 240 mg ter 1,2 % v skupini s placebom. Dogodki niso bili povezani z zdravilom. V študiji ni bilo smrtnih primerov. V fazi III randomizirane nadzorovane študije REGAIN, (15) so ocenjevali učinkovitost GALCA pri osebah s kronično migreno s pogostnostjo migrenskih dni med šest in 14 dni na mesec. Bolnike so randomizirali v tri skupine; prva je prejela GALCA 120 mg subkutano s polnilnim odmerkom 240 mg od začetne ravni, druga GALCA 240 mg, tretja pa placebo. V trimesečnem obdobju je prišlo do zmanjšanja migrenskih dni v skupini GALCA 120 mg in GALCA 240 mg v primerjavi s placebom. V skupini GALCA 240 mg se je pomembno zmanjšala uporaba zdravil za zdravljenje akutnih migrenskih epizod v primerjavi s placebom, medtem ko v skupini GALCA 120 mg v primerjavi s placebom ni bilo razlik. V skupini GALCA 120 mg so opazovali izboljšanje na lestvici MIDAS, ne pa tudi v skupini GALCA 240 mg, v primerjavi s placebom. Najmanj 50-% stopnja odzivnosti je bila v obeh skupinah z GALCA višja kot v skupini s placebom. V tej študiji so zabeležili 10 resnih neželenih dogodkov, pri 0,4 % primerih v GALCA 120 mg, 1,8 % v GALCA 240 mg in 0,7 % v skupini s placebom. Smrtnih primerov ni bilo.

Opisane študije so nadaljevali v obliki opazovalne študije še 4 mesece. Opazovali so spremembe v številu migrenskih dni glede na izhodišče. Analiza podatkov je bila zasnovana na treh predhodno opisanih raziskavah, in sicer EVOLVE1, EVOLVE2 in REGAINE. Po obdobju dvojne slepe študije so bolniki z epizodno migreno vstopili v obdobje 4-mesečnega opazovanja po prekinitvi zdravljenja, bolniki s kronično migreno pa v 9-mesečno študijo odprtega dela, nato so nadaljevali s 4-mesečnim opazovalnim obdobjem po prekinitvi zdravljenja (15). V raziskavi so sodelovali odrasli, stari od 18 do 65 let, z 1-letno zgodovino migrene in njenim začetkom pred 50. letom starosti. Diagnoza migrene je bila ugotovljena s kriteriji mednarodnega združenja za bolečino ICHD-3 (*Classification of Headache Disorders, 3rd edition*) (16). V EVOLVE1 in EVOLVE2 bolniki niso prejeli preventivnih zdravil, v REGAIN so bila dovoljena preventivna zdravila, propranolol in topiramet, v stalnih odmerkih. Bolniki niso prejeli onabotulinumtoksinaA. Primaren dogodek v raziskavi je bila sprememba v številu migrenskih dni na mesec. Ugotavljali so vzdrževalni učinek med odprto fazo in učinek popuščanja po prekinitvi zdravljenja z GALCA. Ocenjevali so tudi 50-% odziv z GALCA.

Analiza je pokazala, da se je koristen učinek GALCA pojavil v prvem mesecu zdravljenja in se je pri epizodni migreni vzdrževal naslednjih 6 mesecev v času dvojne slepe raziskave. Podanaliza je pokazala, da se učinek GALCA pojavi že prvi teden, prvi mesec zdravljenja. V naslednjih mesecih se število migrenskih dni zmanjšuje tako pri GALCA kot placebo. Primerjava je pokazala, da je zmanjševanje učinka pri GALCA intenzivnejše kot pri placebo. Pri kronični migreni se je koristen učinek prav tako pojavil v prvem mesecu prejemanja GALCA in se je vzdrževal skozi naslednje mesece. Prav tako kot pri epizodni migreni se je učinek GALCA pri kronični migreni pojavil že v prvem tednu. Podobno je bilo s 50-% odzivom, tako pri epizodni kot kronični migreni.

Več kot 50-odstotni odziv se je vzdrževal in bil pomembno večji od placeba vsaj 6 mesecev. Podobno so bili učinki GALCA večji pri kronični migreni. Razlika v učinku med epizodno in kronično migreno v vzdrževalnem učinku ni bila statistično pomembna.

Po prekinitvi zdravljenja z GALCA se je število migrenskih dni v skupini, ki je prejela GALCA, pomembno povečalo glede na placebo učinek pri epizodni migreni. Pri kronični migreni se je v obdobju po zdravljenju povečalo število migrenskih dni. Podobno se je povečalo v skupini s placebo. Pri vseh raziskavah je bila razlika v številu migrenskih dni glede na izhodišče statistično značilna v obdobju po prekinitvi GALCA. V EVOLVE-1 in EVOLVE-2 je bila razlika statistično značilna skozi vse obdobje. Novih neželenih učinkov ni bilo. Odtegnitvenih glavobolov po ukinitvi z GALCA ni bilo (15).

SKLEP

Migrena je bolezen, ki ima velik učinek na javno zdravje, ker predstavlja pomemben delež v globalnem bremenu bolezni. Biopsihosocialni pristop k zdravljenju migrene zagotavlja dolgoročno obvladovanje migrene. Zdravljenje z biološkim zdravilom GALCA se je v študijah EVOLVE-1, EVOLVE-2 in REGAIN izkazalo za učinkovito. Učinek je hiter, saj se pojavi že v prvem tednu in se vzdržuje med obdobjem zdravljenja. Učinek zdravljenja se v obdobju po prekinutvi GALCA postopoma zmanjšuje. Kljub temu ni dokazov o odtegnitvenih oziroma prekinitvenih glavobolih po večmesečnem zdravljenju z GALCA. Osebné izkušnje kažejo, da je potek v prvih mesecih pri bolnikih z migreno precej različen. Zato je pomembno, da bolniki z migreno uporabljajo nefarmakološke strategije obvladovanja migrene. Kombinirano zdravljenje vodi k obvladovanju migrene in zmanjšanju bremena bolezni v družbi.

LITERATURA

1. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020; 396(10258): 1204-22.
2. Steiner TJ, Stovner LJ, Jensen R et al. Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. *J Headache Pain*. 2020;21(1):137.
3. Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F et al. CDBE2010Study Group. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011;21(10):718-79.
4. Popit M, Zaletel-Kragelj L, Eržen I, Zadravec-Zaletel L, Zaletel M. Estimation of the Impact of Migraine on Self-rated Health: A Cross-sectional Study in Slovenia. *Zdr Varst*. 2020;60(1):38-45.
5. Dodick DW. A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. *Headache*. 2018;58 (Suppl 1):4-16.
6. Russo A, Silvestro M, Tessitore A et al. Advances in migraine neuroimaging and clinical utility: from the MRI to the bedside. *Expert Rev Neurother*. 2018;18(7):533-44.
7. Devinsky O, Vezzani A, Najjar S et al. Glia and epilepsy: excitability and inflammation. *Trends Neurosci*. 2013;36(3):174-84.
8. Vezzani A, Viviani B. Neuromodulatory properties of inflammatory cytokines and their impact on neuronal excitability. *Neuropharmacology*. 2015;96(Pt A):70-82.
9. Iglesias F, González-Quintanilla V et al. Serum CGRP, VIP, and PACAP usefulness in migraine: a case-control study in chronic migraine patients in real clinical practice. *Mol Biol Rep*. 2020 ;47(9):7125-713.
10. Han D. Association of Serum Levels of Calcitonin Gene-related Peptide and Cytokines during Migraine Attacks. *Ann Indian Acad Neurol*. 2019;22(3):277-81.
11. Turk DC, Wilson HD. Fear of pain as a prognostic factor in chronic pain: conceptual models, assessment, and treatment implications. *Curr Pain Headache Rep*. 2010;14(2):88-95.
12. Chiang CC, Schwedt TJ. Calcitonin gene-related peptide (CGRP)-targeted therapies as preventive and acute treatments for migraine-The monoclonal antibodies and gepants. *Prog Brain Res*. 2020;255:143-70.
13. Skljarevski V, Oakes TM, Zhang Q, et al. Effect of different doses of galcanezumab vs placebo for episodic migraine prevention: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2018; 75(2): 187-93.

14. Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, et al. Galcanezumab in chronic migraine: the randomized, double-blind, placebocontrolled REGAIN study. *Neurology*. 2018; 91:e1–e11. [citirano 2019 Februar 27]. Dosegljvo na: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006640>.
15. Kuruppu DK, North JM, Kovacic AJ, Dong Y, Pearlman EM, Hutchinson SL. Onset, Maintenance, and Cessation of Effect of Galcanezumab for Prevention of Migraine: A Narrative Review of Three Randomized Placebo-Controlled Trials. *Adv Ther*. 2021 Mar;38(3):1614–1626.
16. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). *The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version)*. *Cephalalgia*. 2013;33:629–808.

BOLNIK V SREDIŠČU ZDRAVLJENJA Z MONOKLONSKIMI PROTITELESI

PATIENT AT THE CENTER OF MIGRAINE PREVENTIVE TREATMENT WITH MONOCLONAL ANTIBODIES

Majda Zaletel

POVZETEK

Bolnik z migreno je bolnik, ki ga vsak dan srečujemo v naših nevroloških ambulantah. Prevalenca migrene je visoka (18 % žensk in 6 % moških). V zadnjih nekaj letih (v Sloveniji od začetka januarja 2020) imamo na voljo nova biološka zdravila za zdravljenje pogoste epizodične migrene ali kronične migrene. To so monoklonska protitelesa, ki zmanjšujejo učinke CGRP (peptid povezan z gnom kalcitonina) z vezavo na receptor bodisi z direktno vezavo na molekulo CGRP (2). CGRP je ena od pomembnejših substanc, ki se sprošča v času migrenskega napada. Pomemben je, ker ne povzroča le simptomov glavobola, ampak tudi pridružene simptome, kot so slabost, bruhanje, foto- in fonofobija. Ta zdravila niso le zmanjšala števila migrenskih dni, ampak vplivajo tudi na vse te spremljajoče simptome, poraba analgetikov je bistveno manjša, kakovost življenja pa boljša. V tem prispevku bom predstavila nekaj raziskav, ki so bile objavljene na Mednarodnem kongresu o glavobolu in Evropskem združenju za glavobol in se nanašajo na fremanezumab (1–10). Poleg tega bi rada predstavila naše izkušnje zdravljenja z monoklonskimi protitelesi (erenumabom, fremanezumabom in galkanezumabom) v SB Novo mesto (SBNM) in Železniškem zdravstvenem domu Ljubljana (ŽZD) v zadnjih dveh letih.

Ključne besede: CGRP, fremanezumab, migrena, monoklonska protitelesa

SUMMARY

Neurologists frequently encounter patients with migraine in their everyday practice. Migraine prevalence is high (18% of females, 6% of males). In the last few years (in Slovenia since January 2020) a new therapy – a monoclonal antibody – has been available, which targets calcitonin gene-related peptide (CGRP) (2). CGRP is one of the most important substances playing a role in acute migraine attack. With this therapy patients have fewer migraine days per month, which are usually milder. The article describes the latest data on fremanezumab (studies published in the International Headache Congress (IHC) and the European Headache Federation (EHF) Joint Virtual Congress; 8–12 September 2021) (1–10). In addition, data for patients treated with monoclonal antibody in SBNM and ŽZD in the last two years is presented.

Key words: CGRP, fremanezumab, migraine, monoclonal antibody.



UVOD

Monoklonska protitelesa, ki vplivajo na CGRP, so popolnoma spremenila obravnavo bolnikov s pogosto epizodično migreno oz. bolnikov s kronično migreno. V Sloveniji imamo registrirane tri – erenumab, fremanezumab in galkanezumab. V tem prispevku bom predstavila letos objavljene podatke na Mednarodnem kongresu za glavobol in Evropskem združenju za glavobol (septembra 2021) o učinkovitosti in varnosti fremanezumaba ter primerjavo učinkovitosti fremanezumaba z gepanti nove generacije (1–10).

Na koncu bi rada predstavila tudi naše podatke bolnikov, ki prejemajo monoklonska protitelesa proti CGRP in so vodeni v naših nevroloških ambulantah Železniškega zdravstvenega doma Ljubljana in Splošne bolnišnice Novo mesto.

BREME IN VPLIV MIGRENE NA VSAKODNEVNE DEJAVNOSTI

V tej študiji je sodelovalo 7521 bolnikov z epizodično in kronično migreno iz 10 evropskih držav (Belgija, Francija, Italija, Španija, Švedska, Nizozemska, Nemčija, Češka, Poljska, Anglija). S pomočjo vprašalnikov so ocenjevali breme in vpliv migrene na njihove vsakodnevne dejavnosti (pri delu, doma, s prijatelji ...). Vključeni so bili starejši od 18 let, 73 % žensk in 27 % moških, vsi so imeli v anamnezi več kot 4 migrenske dni mesečno. 70 % jih je bilo starih od 25 do 54 let (1).

Rezultati so kazali na to, da jih je 47 % dobilo diagnozo po več kot 3 letih od začetka simptomov, 31 % pa se jih je začelo zdraviti po več kot 3 letih od začetka simptomov. 58 % jih je zadovoljnih s trenutnim zdravljenjem migrene, 61 % vprašanih je zadovoljnih s svojim zdravnikom (1).

65 % vprašanih meni, da ima migrena največji vpliv na njihovo zdravstveno stanje in splošno počutje, 61 %, da jih ovira v njihovem socialnem življenju (predvsem na službenem mestu, pa tudi v družinskem krogu, pri starševstvu, druženju s prijatelji). Le 4 % vprašanih meni, da migrena ne vpliva na njihove vsakodnevne dejavnosti (1).

Na vprašanje, ali prikrivajo diagnozo migrene, jih je 44 % odgovorilo pritrdilno, predvsem jo prikrivajo pred delodajalcem in prijatelji, manj pa pred partnerjem in otroki (1).

ŠTUDIJE O UČINKOVITOSTI IN PRENOSLJIVOSTI FREMANEZUMABA

V zadnjih letih so bile objavljene tri večje raziskave o učinkovitosti in prenosljivosti fremanezumaba – HALO EM (vključeni so bili bolniki z epizodično migreno), HALO CM (vključeni so bili bolniki s kronično migreno) in FOCUS (vključeni so

bili bolniki z epizodično in kronično migreno, ki so bili prej zdravljeni z od 2 do 4 drugimi preventivnimi zdravili) (2, 4, 6–8).

V ospredje bi postavila zadnjo raziskavo, ki je bila dvojno slepa, s placebom kontrolirana in v katero je bilo vključenih 838 bolnikov ('post hoc' analiza raziskave FOCUS). Bolniki so bili razvrščeni v 3 skupine (tisti, ki so prejeli placebo (278), fremanezumab 1x mesečno (283) ali pa fremanezumab četrtletno (276)). Vključeni so bili bolniki, starejši od 18 let, ki imajo migrenski glavobol vsaj 4x mesečno in so bili predhodno neuspešno zdravljeni z od 2 do 4 drugimi preventivnimi zdravili. Bolnike so spremljali 12 tednov in primerjali število zaporednih dni brez migrene (2, 4, 6–8).

Rezultati so kazali, da so imeli v začetku raziskave bolniki enakomerno število zaporednih dni brez migrene, placebo skupina 4,8, medtem ko so imeli v skupini, v kateri so prejeli fremanezumab, 5,1 zaporednih dni brez migrene. Po 12 tednih je v skupini, ki je prejela placebo, teh dni le 4,0, medtem ko je v skupini, ki je prejela fremanezumab, bila ta perioda bistveno daljša (9,6 za fremanezumab 1x mesečno in 8,3 zaporednih dni brez migrene za bolnike, ki so prejeli fremanezumab četrtletno). Razlika je bila statistično pomembna ($P < 0,0001$) (2, 4, 6–8).

Poleg tega, da imajo ti bolniki več zaporednih dni brez migrene, so v raziskavah ugotovili tudi, da bolniki s kronično migreno v povprečju v 1 letu pridobijo 78–91 dni brez migrene oz. da imajo 72–78 dni le blage do zmerne simptome. Podobno pridobijo bolniki s pogosto epizodično migreno v 1 letu 58–62 migrene prostih dni ter 49–53 dni letno, ko so simptomi le blagi do zmerni (2, 4, 6–8).

Z zmanjšanjem števila migrenskih dni mesečno navajajo bistveno boljšo kakovost življenja.

Veliko je že znanega o varnosti in dobri prenosljivosti monoklonskih protiteles. Tukaj bi morda omenila le raziskavo na vpliv krvnega tlaka. Vključenih je bilo 1888 bolnikov (v študijah HALO in FOCUS), tudi tistih s preeksistentno arterijsko hipertenzijo in tistih z zdravljeno arterijsko hipertenzijo. Prvih 12 tednov je bila študija dvojno slepa, nato pa odprta podaljšana do 12 mesecev. Glede na rezultate je prišlo le pri enem bolniku do znižanja krvnega tlaka, pri drugem pa do zvišanja krvnega tlaka. Oba sta prejela fremanezumab četrtletno. Pri vseh drugih bolnikih so vrednosti tako sistoličnega kot diastoličnega krvnega tlaka ostale stabilne ves čas raziskave (3).

PRIMERJAVA FREMANEZUMABA Z GEPANTI NOVE GENERACIJE

Gepanti so majhne molekule, ki se vežejo na receptor za CGRP in s tem zavirajo njegovo delovanje. Gepanti so bili poznani že pred nekaj desetletji, vendar so bile prve generacije predvsem hepatotoksične in niso bile varne za uporabo.

Sprva se je gepante uporabljalo le za zdravljenje akutnega migrenskega napada, v zadnjih letih pa predvsem gepante 4. generacije preizkušajo kot možnost preventivnega zdravljenja migrene. Zdravila so v obliki običajnih ali orodisperzibilnih tablet (9).

V opisani raziskavi so primerjali učinke atogepanta, rimegepanta in fremanezumaba z 1x mesečno ali četrtno aplikacijo.

Na voljo nimamo 'head to head' študije, so pa s pomočjo analize mrežnih podatkov pridobili podatke o direktni in indirektni primerjavi zdravljenja z gepanti ali fremanezumabom. Avtorji prispevka so pregledali dostopno literaturo, ki je bila objavljena v letih 2018–2021 (PubMed, Embase, MEDLINE In-Process, in the Cochrane Library, posterji, objavljeni na American Academy of Neurology, the American Headache Society, the European Headache Federation, the International Headache Society, in The Migraine Trust).

Vključeni so bili bolniki z epizodično migreno. Kot merilo so primerjali spremembo števila migrenskih dni mesečno in tudi odstotek bolnikov, ki je dosegel vsaj 50-% izboljšanje glede na število migrenskih dni mesečno (9).

Vključeni so bili bolniki, ki so prejeli fremanezumab mesečno ali četrtno, atogepant 10 mg vsak drugi dan, atogepant 30 mg 2x dnevno, atogepant 30 mg vsak drugi dan, atogepant 60 mg 2x dnevno, rimegepant 75 mg vsak drugi dan.

Vsa preizkušana zdravila so imela statistično pomembno boljšo učinkovitost pri zdravljenju epizodične migrene v primerjavi s placebom (najučinkovitejši so bili fremanezumab mesečno ali četrtno ter atogepant 60 mg 2x dnevno, najmanjši učinek pa je bil pri bolnikih, zdravljenih z rimegepantom 75 mg vsak drugi dan). Ker je adherenca jemanja oralnih preventivnih zdravil za migreno v klinični praksi slaba, je lahko razlika v učinkovitosti tudi podcenjena (9).

IZZVENEVANJE UČINKA PRI MESEČNI ALI ČETRTELNI APLIKACIJI?

V 12-mesečno multicentrično randomizirano študijo so vključili 1890 bolnikov z epizodično (780) in kronično (1110) migreno, ko so primerjali učinkovitost fremanezumaba ob mesečni ali pa četrtni aplikaciji in morebitno izzvenevanje učinka ob koncu intervala ('wearing off effect'). Redno so preverjali število migrenskih dni tedensko in primerjali prvi in drugi teden ter tretji in četrti po 3, 6, 9 in 15 mesecih (10).

Rezultati so pokazali, da ni bilo pomembnejše razlike med številom migrenskih dni tedensko med tednom 1. in 2. in tednom 11. in 12. tednom v prvem četrtnem (1 do 3 mesece) ali pa v drugem četrtnem (4 do 6 meseca) pri bolnikih, zdravljenih s fremanezumabom mesečno ali pa četrtno, tako tudi pri bolnikih z epizodično in s kronično migreno. Največji upad števila

migrenskih dni je v prvih dveh tednih za 30–42 %, nato pa je število stabilno do zadnjega tedna prvega in tudi drugega četrtletja. S tem so dokazali, da doziranje fremanezumaba tako mesečno kot četrtletno nima izzvenevanja učinka ob koncu intervala (10).

NAŠE IZKUŠNJE ZDRAVLJENJA Z MONOKLONSKIMI PROTITELESI V SB NOVO MESTO IN ŽZD LJUBLJANA

V SB Novo mesto in Železniškem zdravstvenem domu Ljubljana imamo več nevroloških ambulant, kjer pogosto obravnavamo bolnike z migreno. Bili smo v velikem pričakovanju prihoda novih terapevtskih možnosti zdravljenja pogoste epizodične migrene in kronične migrene z monoklonskimi protitelesi, ki vplivajo na CGRP. Že januarja 2020 smo začeli z uvajanjem erenumaba, nekaj mesecev kasneje še fremanezumaba in galkanezumaba. V SBNM se z monoklonskimi protitelesi zdravi 33 bolnikov, v ŽZD pa 27 bolnikov (skupaj 60). Od vseh bolnikov je 84 % žensk in 16 % moških. Stari so med 18 in 71 let, največ pa jih je v starostnem obdobju od 45 do 55 let. Povprečno število migrenskih dni mesečno je bilo pred uvedbo terapije 10,2, 3 mesece po uvedbi terapije 4,1 dni mesečno, po 12 mesecih pa 3,8 dni mesečno. 5 bolnikov (8 %) jih je bilo popolnoma brez migrenskih glavobolov. Povprečno število analgetikov za akutni glavobol, porabljenih pred uvedbo terapije, je bilo 10–12 na mesec, 3 mesece po 4–5, 12 mesecev po uvedbi pa 4. Vsak bolnik je pred uvedbo, 3 mesece po uvedbi in 12 mesecev po uvedbi izpolnil vprašalnike MIDAS, HIT 6 in MSQ o kakovosti življenja. Teh podatkov nimam popolnoma na razpolago, se je pa povprečno število točk zmanjšalo tako po 3 kot tudi po 12 mesecih. Od stranskih učinkov smo najpogosteje zaznali bolečino in otekline na mestu injiciranja (15 %), ena bolnica je poročala o srbečici telesa brez izpuščaja po injiciranju (1,6 %), ki je trajala 1 dan in je samodejno prenehala (alergična reakcija?), nekaj jih je poročalo o gastrointestinalnih težavah, predvsem zaprtju (8 %) in vrtoglavici (4 %). Kot sopojav je ena bolnica navajala krhke nohte in krhke lase, drugi pa je pri 38. letih utrpel akutni miokardni infarkt, najverjetneje zaradi disekcije koronarne arterije ob čezmerni fizični aktivnosti. Ena bolnica je navajala izzvenevanje učinka po 3 tednih.

2 bolnici sta s terapijo prekinili zaradi neučinkovitosti zdravila, 1 bolnica zaradi strahu pred injiciranjem, 2 bolnika pa, ker sta dosegla popolno remisijo po 12 mesecih.

ZAKLJUČEK

Z uvedbo novih zdravil v obliki monoklonskih protiteles, usmerjenih proti CGRP, za zdravljenje pogoste epizodične in kronične migrene se je obravnava teh bolnikov močno spremenila. Še vedno je zelo pomembna celostna obravnava bolnika, ki zajema dobro anamnezo, klinični nevrološki pregled, slikovno diagnostiko in laboratorijski ter likvorski pregled, če je treba izključiti

posnemovalce migrene. Zelo pomembno je vodenje dnevnika glavobola, ki je v pomoč ne le nam zdravnikom, pač pa tudi bolniku, ko lahko spremlja napredke pri zdravljenju migrenskih glavobolov. V Sloveniji moramo pred uvedbo monoklonskih protiteles vedno najprej poskusiti z vsaj dvema drugima preventivnima zdraviloma, ki sicer nista specifična za migreno, vendar imata lahko vpliv na zmanjšanje frekvence in jakosti glavobola. Bolnike moramo informirati o možnih sročilcih migrene, ki se jim morajo v največji meri izogibati. Pri zdravljenju bolnikov z migreno je pomembno vključevanje družinskega zdravnika, saj ima pomembno vlogo pri pripravi bolnika ter njegovem spremljanju. V veliko pomoč so nam specializirane diplomirane medicinske sestre, ki so ustrezno izobražene in lahko vodijo te bolnike v stalni povezavi z izbranim nevrologom (v SB Novo mesto je to že del vsakodnevne prakse).

LITERATURA

1. Uwe Reuter, Joshua M. Cohen, Leonidas Lyras et al.; *The patient-perceived Burden and Impact of Migraine Across 10 European Countries; Presented at the International Headache Congress (IHC) and European Headache Federation (EHF) Joint Virtual Congress; 8.-12. september 2021.*
2. Hans-Christoph Diener, Joshua M. Cohen, Maja Galic et al.; *Consecutive Migraine-free Days With Fremanezumab Treatment: Results of the Double-blind, Placebo-controlled FOCUS Study; Presented at the International Headache Congress (IHC) and European Headache Federation (EHF) Joint Virtual Congress; 8.-12. September 2021.*
3. Steffen Naegel, Joshua M. Cohen, Yoel Kessler et al.; *Long-term Treatment Over 6-12 Months With Fremanezumab for Migraine Prevention Shows No Significant Effect on Blood Pressure; Presented at the International Headache Congress (IHC) and European Headache Federation (EHF) Joint Virtual Congress; 8.-12. September 2021.*
4. Stephanie J. Nahas, Xiaoping Ning, Joshua M. Cohen et al.; *Reductions in Migraine Frequency With Fremanezumab Treatment in Individuals With Chronic and Episodic Migraine; Presented at the International Headache Congress (IHC) and European Headache Federation (EHF) Joint Virtual Congress; 8.-12. September 2021.*
5. Krishna Tangirala, Vasantha Pedarla, Maurice Driessen et al.; *Impact of Fremanezumab Treatment on Clinical Outcomes Among Migraine Patients With Comorbid Depression, Anxiety or Hypertension in a real-world Setting; Presented at the International Headache Congress (IHC) and European Headache Federation (EHF) Joint Virtual Congress; 8.-12. September 2021.*
6. Steffen Naegel, Joshua M. Cohen, Verena Ramirez Campos et al.; *Efficacy of Long-term Fremanezumab in Patients With Chronic or Episodic Migraine and Documented Prior Inadequate Response to 2 to 4 Classes of Migraine Preventive Medications; Presented at the International Headache Congress (IHC) and European Headache Federation (EHF) Joint Virtual Congress; 8.-12. September 2021.*
7. Michael J. Marmura, Joshua M. Cohen, Xiaoping Ning et al.; *Time Gained With Long-term Fremanezumab Treatment in Patients With Chronic and episodic Migraine; Presented at the International Headache Congress (IHC) and European Headache Federation (EHF) Joint Virtual Congress; 8.-12. September 2021.*

8. Dawn C. Buse, Joshua M. Cohen, Verena ramirez Campos et al.; *Long-term Tolerability and Improvements in Disability and Quality of Life With Fremanezumab in Patients With Chronic or Episodic Migraine and Documented Inadequate Response to 2 to 4 Prior Classes of Migraine Preventive Medications*; Presented at the International Headache Congress (IHC) and European Headache Federation (EHF) Joint Virtual Congress; 8.-12. September 2021.
9. Stephen D. Silberstein, Joshua M. Cohen, Maurice T. Driessen et al.; *Network Meta-analysis on Monthly Migraine Day Reductions With Fremanezumab, Atogepant, and Rimegepant in the Prevention of Episodic Migraine*; Presented at the International Headache Congress (IHC) and European Headache Federation (EHF) Joint Virtual Congress; 8.-12. September 2021.
10. Andrew M. Blumenfeld, MD, Darko M. Stevanovic, MD, PhD, Mario Ortega PhD, Joshua M. Cohen, MD, MPH, FAHS, Michael J. Seminerio, PhD, et al.; *No 'Wearing-Off Effect' Seen in Quarterly or Monthly Dosing of Fremanezumab: Subanalysis of a Randomized Long- Term Study*; *Headache: The Journal of Head and face Pain*; 2020; ISSN 0017-8748.



PREVENTIVNO ZDRAVLJENJE MIGRENE Z MONOKLONSKIMI PROTITELESI – IZKUŠNJE SB IZOLA

PREVENTIVE TREATMENT OF MIGRAINE WITH MONOCLONAL ANTIBODIES – EXPERIENCE AT IZOLA GENERAL HOSPITAL

Borna Vudrag, Bojan Rojc

POVZETEK

Glavobol spada med najpogostejše nevrološke bolezni. Kronična migrena predstavlja približno polovico vseh kroničnih glavobolov. Velik delež oseb s kronično migreno ne prejema ustrezne preventivne terapije. Monoklonska protitelesa proti CGRP predstavljajo novo terapevtsko možnost za preventivno migrene. V prispevku predstavljamo izkušnje SB Izola z antagonisti CGRP.

Ključne besede: antagonisti CGRP, glavobol, kronična migrena, preventivno zdravljenje

SUMMARY

Headache is among the most common neurological disorders. Chronic migraine represents about half of all chronic headaches. A high proportion of persons with migraine do not receive appropriate preventive treatment. Monoclonal CGRP antibodies present a novel therapeutic option for migraine prophylaxis. We present an overview of our experience with CGRP antagonists.

Key words: CGRP antagonists, chronic migraine, headache, preventive treatment.

UVOD

Glavobol je ena od najpogostejših nevroloških bolezni. Prevalenca migrene je v odrasli populaciji ocenjena na 15 %, medtem ko kronična migrena prizadene približno 2 % populacije in predstavlja okrog polovico kroničnih glavobolov (1). Kronični glavoboli poleg pomembne onesposobljenosti in slabše kakovosti življenja povzročajo tudi veliko ekonomsko breme (2). Diagnostični kriteriji za kronično migreno so prisotnost glavobola vsaj 15 dni v mesecu vsaj tri mesece, ki ima vsaj 8 dni v mesecu lastnosti migrenskega glavobola (3). Smernice za uvedbo preventivnega zdravljenja niso absolutne, praviloma je preventivno zdravljenje priporočeno pri vsaj štirih glavobolnih dnevih v mesecu. Odločamo se individualno, poleg frekvence glavobolov upoštevamo tudi pogostost rabe in učinkovitost abortivnih protibolečinskih zdravil ter vpliv glavobolov na vsakodnevno življenje. Upoštevamo tudi želje bolnikov. Tuje študije kažejo, da velik delež oseb s kronično migreno ne prejema ustrezne preventivne terapije

(4). Uveljavljena zdravila za profilakso migrene so npr. topiramat, amitriptilin in adrenergični antagonisti beta. Ta zdravila so bila razvita za druge indikacije, ne za namensko zdravljenje migrene. Pogosto imajo neželene stranske učinke, zaradi česar lahko pride do opustitve terapije in slabše učinkovitosti za preventivo migrene (5). Monoklonska protitelesa proti CGRP predstavljajo novo terapevtsko možnost za preventivo migrene.

NAŠI REZULTATI

Tabela 1. Rezultati

Spol	Starost	Profilaktična terapija 1	Profilaktična terapija 2	Profilaktična terapija 3	antagonisti CGRP	Zmanjšanje glavobolnih dni (%)
Ž	38	propranolol	topiramat		erenumab	90
Ž	45	propranolol	topiramat	duloksetin	erenumab	93
Ž	51	propranolol	amitriptilin		fremanezumab	75
M	49	propranolol	topiramat		fremanezumab	100
Ž	50	propranolol	topiramat		fremanezumab	73
Ž	48	propranolol	topiramat		fremanezumab	90
Ž	29	duloksetin	propranolol		fremanezumab	100
Ž	47	topiramat	propranolol		fremanezumab	80
Ž	49	topiramat	propranolol		erenumab	63
Ž	40	topiramat	propranolol		erenumab	92
Ž	33	propranolol	topiramat		erenumab	79
Ž	53	propranolol	topiramat		erenumab	100
Ž	35	propranolol	topiramat		erenumab	94
Ž	70	amitriptilin	propranolol		erenumab	80
Ž	33	fluoksetin	lamotrigin		erenumab	80
Ž	44	topiramat			erenumab	87
Ž	24	propranolol	topiramat		fremanezumab	
Ž	55	propranolol	topiramat		fremanezumab	93
Ž	34	topiramat			erenumab	75
Ž	35	valproat	topiramat		fremanezumab	73
Ž	65	pregabalin	amitriptilin	propranolol	fremanezumab	92

V analizo smo vključili vse bolnike s kronično migreno, ki so bili v zadnjih 3 letih obravnavani v nevrolški ambulanti SB Izola in so jim bila predpisana monoklonska protitelesa proti CGRP za preventivo migrenskih glavobolov. Bolnikov, za katere smo lahko iz dokumentacije pridobili zadostno količino podatkov, je bilo 21, od tega je bilo 20 žensk. Največkrat sta bila za preventivo predhodno predpisana topiramat in propranolol (12/21), v dveh primerih propranolol in amitriptilin, v po enem primeru duloksetin in propranolol, valproat in topiramat, fluoksetin in lamotrigin. V dveh primerih je bil za profilakso

predhodno uporabljen samo topiramat, prisotne pa so bile kontraindikacije za propranolol – v obeh primerih je šlo za astmo. V dveh primerih so bila predhodno predpisana tri profilaktična zdravila, od tega v enem primeru propranolol, topiramat in duloksetin, v enem pa pregabalin, amitriptilin in propranolol. Od antagonistov CGRP je bil v 11 primerih predpisan erenumab, v 10 primerih fremanezumab. Antagonisti CGRP so se pri 20 bolnikih izkazali za učinkovite in so dosegli pomembno zmanjšanje števila glavobolnih dni. V treh primerih je migrena popolnoma izzvenela. Povprečno zmanjšanje glavobolnih dni je bilo 83-%, najmanjše 63-%. V enem primeru je že po prvi aplikaciji prišlo do alergične reakcije z razširjenim kožnim izpuščajem, zato antagonistov CGRP je bil opuščen. Poleg omenjenega primera s sistemsko reakcijo smo še v dveh primerih zaznali lokalno reakcijo. V večini primerov nismo zabeležili neželenih učinkov terapije z antagonisti CGRP (tabela 1).

ZAKLJUČEK IN POGLED NAPREJ

Podatki naše manjše retrospektivne serije sovpadajo s tujo literaturo. Antagonisti CGRP so učinkovito preventivno zdravljenje migrene. Neželeni učinki so redki, običajno blagi. Predpisovanje antagonistov CGRP je še vedno omejeno, pogoj je, da sta bila predhodno vsaj dva neuspešna poskusa preventivnega zdravljenja migrene z drugimi zdravili, bodisi zaradi neučinkovitosti ali neprenašanja terapije. Cena CGRP je visoka. V prihodnje je morda pričakovati rahljanje omejitev predpisovanja, nemara tudi v primeru pritiska na cene in nižanja cen.

Naša analiza ima omejitve, saj gre za majhno retrospektivno serijo. Antagoniste CGRP smo predpisali več bolnikom, kot smo jih vključili v analizo. Veliko bolnikom smo jih predpisali v zadnjih mesecih, zato še nismo imeli dovolj dolgega obdobja sledenja, da bi jih lahko vključili. Prav tako so ambulantni zapisi pogosto skopi, zaradi česar iz njih ni mogoče ekstrahirati dovolj natančnih podatkov. Omenjeno omejitev bi lahko rešili z načrtnim prospektivnim spremljanjem bolnikov, ki smo jim predpisali antagoniste CGRP. V ta namen bi bila dobrodošla kadrovska okrepitev, kar upamo, da se bo realiziralo v naslednjih letih.

LITERATURA

1. Burch RC, Buse DC, Lipton RB. *Migraine: epidemiology, burden and comorbidity. Neurol Clin.* 2019; 37 (4): 631–49.
2. Weatherall MW. *The diagnosis and treatment of chronic migraine. Ther Adv Chronic Dis.* 2015; 6 (3): 115–23.
3. *Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalgia.* 2013; 33 (9): 629–808.
4. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed LM, Stewart WF. *Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. Neurology.* 2007; 68 (5): 343–9.

5. Goadsby PJ, Silberstein SD, Yeung PP, et al. Long-term safety, tolerability and efficacy of fremanezumab in migraine: a randomized study. *Neurology*. 2020; 95 (18): e2478–e2499.

CHRONIC MIGRAINE: BOTULINUM TOXIN OR ANTI-CGRP MONOCLONAL ANTIBODIES?

KRONIČNA MIGRENA: BOTULINSKI TOKSIN ALI MONOKLONSKA PROTITELESA PROTI CGRP?

Vlasta Vuković Cvetković

SUMMARY

Considering the social and economic burden of migraine, it is essential to optimize disease management with more efficacious and safer treatments. When other prophylactic treatments fail, botulinum toxin is usually offered. A clear benefit of botulinum toxin with a total dose between 155–195 units in patients with CM has been shown. After 12 months, 70% of patients had $\leq 50\%$ the number of headaches compared with baseline. However, not all patients respond to botulinum toxin.

Recently, the monoclonal antibodies targeting CGRP or its receptor, anti-CGRP MoAbs, have shown considerable improvements over existing drugs in migraine prophylaxis. Multiple clinical trials of the CGRP monoclonal antibodies and gepants, and now some open-label long-term extension data, have established their efficacy, safety, and tolerability. CGRP receptor antagonists such as ubrogepant and rimegepant are effective for acute relief of migraine headache, whereas monoclonal antibodies against CGRP (eptinezumab, fremanezumab and galcanezumab) or the CGRP receptor (erenumab) effectively prevent migraine attacks.

Not only chronic migraine patients but also patients with medication-overuse headache were likely to benefit from treatment with botulinum toxin and anti-CGRP MoAbs. Side effects in both treatments are mild and transient. As the mode of action of onabotulinumtoxinA and anti-CGRP MoAbs is different, there is a rationale to offer nonresponders to onabotulinumtoxinA anti-CGRP monoclonal antibodies as preventive treatment for chronic migraine.

In the future, it might be possible to adapt the treatment according to patients' characteristics and disease phenotype, even combining the two treatments targeting the CGRP pathway. The development of drugs that target the CGRP that plays a pivotal role in migraine pathophysiology or its receptor gives migraine patients a new perspective for a better treatment, especially in those refractory to medications that have been in use up to now. However, further studies evaluating clinical efficacy, safety, and cost-effectiveness are needed.

Key words: anti-CGRP monoclonal antibodies, botulinum toxin, chronic migraine, migraine treatment.



POVZETEK

Glede na družbeno in gospodarsko breme migrene je treba optimizirati obvladovanje bolezni z učinkovitejšim in varnejšim zdravljenjem. Kadar druga profilaktična zdravljenja niso uspešna, se običajno uporabi botulinski toksin. Pri bolnikih s kronično migreno se je pokazala jasna korist botulinskega toksina s skupnim odmerkom med 155 in 195 enotami. Po 12 mesecih se je pri 70 % bolnikov število glavobolov zmanjšalo za ≤ 50 % v primerjavi z izhodiščnim stanjem. Vendar se vsi bolniki ne odzovejo na botulinski toksin.

Nedavno so monoklonska protitelesa, usmerjena proti CGRP ali njegovemu receptorju (anti-CGRP MoAbs), pokazala znatne izboljšave v primerjavi z obstoječimi zdravili za preprečevanje migrene. Številna klinična preskušanja monoklonskih protiteles proti CGRP in gepantov, zdaj pa tudi nekateri podatki odprtih dolgoročno podaljšanih študij, so dokazali njihovo učinkovitost, varnost in prenašanje. Antagonisti receptorjev CGRP, kot sta ubrogepant in rimegepant, so učinkoviti za akutno lajšanje migrenskega glavobola, medtem ko monoklonska protitelesa proti CGRP (eptinezumab, fremanezumab in galkanezumab) ali receptorju CGRP (erenumab) učinkovito preprečujejo napade migrene.

Zdravljenje z botulinskim toksinom in anti-CGRP MoAbs verjetno ni koristilo le kroničnim bolnikom z migreno, temveč tudi bolnikom z glavobolom zaradi čezmerne uporabe zdravil. Neželeni učinki pri obeh načinih zdravljenja so blagi in prehodni. Ker se način delovanja onabotulinumtoksinA in anti-CGRP MoAbs razlikuje, je ljudem, ki se ne odzivajo na onabotulinumtoksinA, za preventivno zdravljenje kronične migrene smiselno ponuditi monoklonska protitelesa proti CGRP.

V prihodnosti bo morda zdravljenje mogoče prilagoditi glede na značilnosti bolnikov in fenotip bolezni ter celo kombinirati dve zdravljenji, ki delujeta na pot CGRP. Razvoj zdravil, usmerjenih proti CGRP, ki ima ključno vlogo v patofiziologiji migrene, ali njegovemu receptorju, daje bolnikom z migreno nove možnosti za boljše zdravljenje, zlasti pri tistih, ki so odporni na zdravila, ki so se uporabljala doslej. Vendar so potrebne nadaljnje študije, ki bodo ocenile klinično učinkovitost, varnost in stroškovno učinkovitost.

Ključne besede: botulinski toksin, kronična migrena, monoklonska protitelesa proti CGRP, zdravljenje migrene

INTRODUCTION

Recently, tremendous progress has been reached in the treatment of migraine. The development of drugs that target the trigeminal sensory neuropeptide calcitonin gene-related peptide (CGRP) or its receptor gives migraine patients

hope to better treat their headaches, especially in those resistant to currently available medications.

Despite recent advances in understanding its pathophysiology, migraine still represents an unmet medical need, as not all patients respond to treatment.

There are several groups of medications that have been proven to be effective as preventive agents and have been used in migraine prophylaxis for decades; these include several anticonvulsants, β -blockers, ACE inhibitors and ARBs, calcium channel antagonists, and tricyclic antidepressants. When two or more prophylactic treatments have failed, headache specialists usually suggest treatment with botulinum toxin or the recently newly approved monoclonal antibodies targeting calcitonin gene-related peptide or its receptor.

Before a decision to use botulinum toxin or anti-CGRP MoAbs is taken, it is important that patients with CM have an informed discussion about treatment options for their headaches with a headache specialist experienced in the diagnosis and management of headaches as well as in the application of both medications.

Refractory chronic migraine is a condition resistant to conventional medical treatment and prophylactic medication; in some cases, medication-overuse headache (MOH) is an underlying contributor. MOH should be addressed prior to evaluating the effectiveness of new preventative and prophylactic treatment approaches. However, studies have shown that even patients with MOH were likely to benefit from treatment with Botulinum toxin and anti-CGRP monoclonal antibodies (MoAbs).

WHY BOTULINUM TOXIN?

Botulinum toxin type A has been used in the treatment of chronic migraine for over a decade and has become established as an efficacious and well-tolerated option for the preventive therapy of chronic migraine. Both retrospective and follow-up studies have shown that botulinum toxin is an effective treatment in patients with CM during the first year of treatment and longer, even in those with symptomatic overuse of medication.

Botox was approved by the Food and Drug Administration (FDA) to treat chronic migraine headaches in adults in July 2010. Since then, it has been used in many countries and analysis of the cost-effectiveness of such treatment has shown that Botox can be considered a cost-effective use of resources.

Phase III Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy (PREEMPT) in two double-blind trials showed that at six months, after two cycles of treatment, those treated with Botox had on average eight fewer days of headache each month. After 12 months, 70% of those treated had $\leq 50\%$ the number

of headaches that they had before treatment. The experience from these studies was used to define an injection paradigm and dose range of 155–195 units that was used in the PREEMPT clinical trial. PREEMPT also showed that patients with CM, even those with MOH, are those most likely to benefit from Botox treatment.

It is generally recommended that Botox is applied every 12 weeks, in at least two treatment sessions, in order to assess treatment response. The treatment interval, however, can be individually tailored. Experience has shown that some patients have a prolonged benefit over the 12 weeks following their last Botox treatment. On the contrary, some patients experience a “wearing off” effect of Botox after 4–6 weeks after treatment. It is recommended that Botox is not applied in intervals less than 12 weeks, due to possible antibody formation.

If a patient has not responded in two (to three) treatment sessions, it is generally considered that the individual is a non-responder. In one study, Botox was discontinued in 15.7% of patients due to lack of efficacy beyond the first year of treatment. In another study, 23.1% of patients failed to perceive a positive effect after the first procedure.

An alternative for refractory patients are anti-CGRP MoAbs.

WHY ANTI-CGRP MOABS?

Anti-CGRP MoAbs are the first migraine-specific preventive treatments representing a suitable option especially for difficult-to-treat patients. Multiple clinical trials of the anti-CGRP MoAbs and gepants, and now some open-label long-term extension data, have established their efficacy, safety, and tolerability. CGRP-related therapies are the first to be designed specifically to act on the trigeminal pain system, thus offering significant improvements over existing medications as they are more specific.

The neuropeptide CGRP can be targeted by the monoclonal antibodies eptinezumab, fremanezumab and galcanezumab. The CGRP receptor can be targeted by the monoclonal antibody erenumab, or by small-molecule antagonists called gepants. Currently, rimegepant and ubrogepant have been developed for acute migraine treatment, while atogepant is studied for migraine prophylaxis. Of these drugs targeting CGRP signalling directly, eptinezumab, erenumab, fremanezumab, galcanezumab, rimegepant and ubrogepant have been approved for clinical use, while atogepant is in the final stage before approval.

Erenumab is a fully human antibody and the only MoAb acting on the CGRP pathway by blocking its receptor. It is the first of the anti-CGRP MoAbs class approved by the US Food and Drug Administration (May 2018) and the European Medicines Agency (July 2018). Erenumab exists in two different

doses (70 mg and 140 mg) and is administered with monthly subcutaneous injections. Erenumab reduced migraine frequency and acute migraine-specific medication treatment days in patients with chronic migraine and medication overuse, improving disability and quality of life. In an open-label, 5-year treatment phase following a 12-week, double-blind, placebo-controlled trial in adults with episodic migraine, patients initially received open-label erenumab 70 mg, which increased to 140 mg following a protocol amendment. The change in monthly migraine days (MMDs) from baseline of 8.7 (0.2) days was -5.3 (0.3) days, an average reduction of 62.3% at year 5. In the medication-overuse subgroup, erenumab 70 or 140 mg groups had greater reductions than the placebo group at month 3 in monthly migraine days -6.6 [-8.0 to -5.3] and -6.6 [-8.0 to -5.3] vs -3.5 [-4.6 to -2.4]).

Eptinezumab, fremanezumab and galcanezumab showed similar efficacy in chronic migraine patients.

Although all of these drugs seem highly promising for migraine treatment, their safety should be investigated in the long term. Moreover, the exact mechanism(s) of action of these drugs need to be elucidated.

MODE OF ACTION OF BOTULINUM TOXIN AND CGRP ANTIBODIES IN CHRONIC MIGRAINE

The trigeminal ganglion and the neuropeptide CGRP play an essential role in the pathophysiology of migraine. The trigeminal ganglion neurons provide the connection between the periphery, stemming from the interface between the primary afferent fibres of the trigeminal ganglion and the meningeal vasculature and the central terminals in the trigeminal nucleus caudalis. Preclinical data suggest that anti-CGRP MoAbs and botulinum toxin type A have synergistic effects within the trigeminovascular system.

Botulinum toxin: the mode of action of botulinum toxin in chronic migraine is not fully understood; it is presumed to involve inhibition of peripheral and central sensitization in trigeminovascular neurons. It has been suggested that botulinum toxin acts peripherally, impairing the exocytosis of neuropeptide and neurotransmitter and the delivery of receptors and ion channels on the cell surface of peripheral trigeminal endings, thereby indirectly reducing central sensitization. Botulinum toxin could also have a central antinociceptive action, probably associated with an enhanced opioidergic and GABA-ergic transmission. There is no evidence that botulinum toxin in chronic migraine works by relaxing overactive muscles as it does when used in other conditions.

Anti-CGRP MoAbs: CGRP and CGRP receptors are expressed in trigeminal neurons that form C-fibres and A-fibres. The neuropeptide CGRP is abundant in trigeminal ganglion neurons, as well as being secreted within the trigeminal ganglion, and in acute attacks is released from the peripheral nerve and

central nerve terminals into the cranial venous outflow. Release of CGRP from the peripheral terminals initiates a cascade of events that include increased synthesis of nitric oxide and sensitization of the trigeminal nerves. Secreted CGRP in the trigeminal ganglion interacts with adjacent neurons and satellite glial cells to perpetuate peripheral sensitization, and can drive central sensitization of the second-order neurons to the progression of episodic migraine to chronic migraine.

Studies indicate that fremanezumab – an antibody targeting the calcitonin gene-related peptide – mainly prevents the activation of A δ -fibres, whereas botulinum toxin type A prevents the activation of C-fibres.

CGRP and its receptors are distributed not only in the central and peripheral nervous system but also in the cardiovascular system, both in blood vessels and in the heart. In acute migraine and cluster headache attacks, CGRP is released into the cranial venous outflow.

As the mode of action of botulinum toxin and anti-CGRP MoAbs is different, there is a rationale to offer nonresponders to botulinum toxin anti-CGRP MoAbs as preventive treatment for chronic migraine. Given that the mechanism of action of botulinum toxin is quite different from that of anti-CGRP MoAbs, it is unlikely to be displaced to any major extent by them. Both will likely remain important tools for patients with chronic migraine and the clinicians assisting them.

Ongoing clinical studies with therapies targeted at CGRP will provide additional, valuable insights into the pathophysiology of this disorder.

ADVERSE EVENTS

Botulinum toxin: Generally reported adverse events with BT administration: asthenia, muscle weakness, somnolence, dizziness, visual disturbances (double vision). Rarely, the paralyzing effect of Botox can spread to distant areas of the body from the injection site or provoke reactions such as anaphylaxis, serum sickness, urticaria, soft-tissue oedema, dyspnoea, and dysphagia. In PREEMPT, Botox was well-tolerated. The most frequently reported adverse reactions respectively were: neck pain, eyelid ptosis, migraine, muscular weakness, musculoskeletal stiffness, bronchitis, injection-site pain, musculoskeletal pain, myalgia, and facial paresis. No serious irreversible side effects have ever been reported.

Anti-CGRP MoAbs seem to have few (mild to moderate) or no adverse effects; those most commonly reported were injection-site pain, nasopharyngitis, upper respiratory tract infection, injection-site reaction, back pain, obstipation and sinusitis. In physiological conditions, CGRP has important vasodilating effects and is thought to protect organs from ischaemia. Despite the

aforementioned cardiovascular implication, preventive treatment with CGRP antibodies has shown no relevant cardiovascular side effects.

DUAL THERAPY

Patients who have failed on other preventive treatments, usually try botulinum toxin as add-on or monotherapy. However, monotherapy with botulinum toxin does not yield benefits in all affected individuals.

There is currently only indirect preclinical evidence to support a rationale for dual therapy with anti-CGRP MoAbs and botulinum toxin type A for chronic migraine prevention. Therefore, the question of whether dual therapy with monoclonal antibodies and botulinum toxin holds promise in patients with treatment-resistant chronic migraine is valid for further investigation.

CONCLUSIONS

Both botulinum toxin and anti-CGRP MoAbs have shown to be safe and effective prophylactic treatments for patients suffering from chronic migraine. In the future, it might be possible to adapt the treatment according to patients' characteristics and disease phenotype, even combining the two treatments targeting the CGRP pathway. Results from long-term trials and from real life evaluating clinical efficacy, safety, and cost-effectiveness are needed.

REFERENCES

1. Tepper SJ, Diener HC, Ashina M, et al. Erenumab in chronic migraine with medication overuse: Subgroup analysis of a randomized trial. *Neurology*. 2019;92(20):e2309-e2320.
2. Edvinsson L. CGRP Antibodies as Prophylaxis in Migraine. *Cell*. 2018 Dec 13;175(7):1719.
3. Ashina M, Hansen JM, Do TP, et al. Migraine and the trigeminovascular system-40 years and counting. *Lancet Neurol*. 2019;18(8):795-804.
4. Ashina M, Goadsby PJ, Reuter U, et al. Long-term efficacy and safety of erenumab in migraine prevention: Results from a 5-year, open-label treatment phase of a randomized clinical trial. *Eur J Neurol*. 2021;28(5):1716-1725.
5. De Matteis E, Guglielmetti M, Ornello R, et al. Targeting CGRP for migraine treatment: mechanisms, antibodies, small molecules, perspectives. *Expert Rev Neurother*. 2020;20(6):627-641.
6. Edvinsson L. The Trigemino-vascular Pathway: Role of CGRP and CGRP Receptors in Migraine. *Headache*. 2017;57 Suppl 2:47-55.
7. Alpuente A, Gallardo VJ, Caronna E, et al. Partial and nonresponders to onabotulinumtoxinA can benefit from anti-CGRP monoclonal antibodies preventive treatment: A real-world evidence study. *Eur J Neurol*. 2022;28(7):2378-2382.
8. Pellesi L, Do Th.P, Håkan Ashina H, et al. Dual Therapy With Anti-CGRP Monoclonal Antibodies and Botulinum Toxin for Migraine Prevention: Is There a Rationale? *Headache*. 2020;60(6):1056-1065.

9. Martelletti P, Katsarava Z, Lampl C, Magis D, Bendtsen L, Negro A, et al. Refractory chronic migraine: consensus statement on clinical definition from the European Headache Federation. *J Headache Pain* 2014;28;15:47.
10. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, DeGryse RE, Lipton RB, et al. PREEMPT 2 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia* 2010; 30:804-14.
11. Silberstein SD, Blumenfeld AM, Cady RK, Turner IM, Lipton RB, Diener HC, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: PREEMPT 24-week pooled subgroup analysis of patients who had acute headache medication overuse at baseline. *J Neurol Sci* 2013; 15:48-56.
12. Aicua-Rapun I, Martínez-Velasco E, Rojo A, Hernando A, Ruiz M, Carreres A, et al. Real-life data in 115 chronic migraine patients treated with Onabotulinumtoxin A during more than one year. *J Headache Pain* 2016; 17:112.
13. Negro A, Curto M, Lionetto L, Martelletti P. A two years open-label prospective study of OnabotulinumtoxinA 195 U in medication overuse headache: a real-world experience. *J Headache Pain* 2015;17:1.



ZDRAVLJENJE GLAVOBOLA V SKUPKIH S PROTI-CGRP MONOKLONSKIMI PROTITELESI

TREATMENT OF CLUSTER HEADACHE WITH ANTI-CGRP MONOCLONAL ANTIBODIES

Matija Zupan

POVZETEK

Glavobol v skupkih (GS) je z razširjenostjo/500 sicer redkejši, a hudo onesposabljaajoč primarni glavobol, uvrščen med trigeminalne avtonomne cefalalgie. Konvencionalna preventivna zdravila so praviloma slabo učinkovita in težko prenosljiva, zato je razumljiva potreba po novih, učinkovitejših zdravilih. Glede na spoznanja iz patofiziologije GS, ki se deloma prekriva z migreno, se kot možna terapevtska tarča ponuja peptid v povezavi z genom za kalcitonin (angl. calcitonin gene-related peptide, CGRP). Proti-CGRP monoklonska protitelesa (MPT) predstavljajo pomemben korak k optimizaciji preventivnega zdravljenja migrene in so se v zadnjih letih že izkazala v klinični praksi tudi v Sloveniji. Proti-CGRP MPT so proučevali v raziskavah faze 3 pri epizodičnem GS (eGS) in kroničnem GS (kGS). Galkanezumab se je dokazal z zmernim zmanjšanjem tedenske pogostnosti napadov pri eGS in je v ZDA, ne pa v EU, registriran za preventivo eGS. Nobeno od proti-CGRP MPT se doslej ni izkazalo v preventivi kGS. Tudi pri bolnikih z GS so se proti-CGRP MPT izkazala kot varna, enostavna za uporabo in dobro prenosljiva preventivna zdravila. V prihodnjih kliničnih raziskavah se bodo osredotočali na nove možne tarče v patofiziologiji GS (male molekule, antagonisti receptorja CGRP-gepanti v abortivnem in preventivnem zdravljenju GS) in nekatere molekule, vpletene v parasimpatični refleksni lok trigeminovaskularnega sistema (najverjetneje hipofizno adenilatno ciklazo-aktivirajoči polipeptid, angl. pituitary adenylate cyclase activating polypeptide, PACAP).

Ključne besede: galkanezumab, glavobol v skupkih, monoklonska protitelesa, peptid v povezavi z genom za kalcitonin (CGRP)

SUMMARY

With a prevalence of 1/500, cluster headache (CH) is a rarer but severely disabling primary headache, classified under trigeminal autonomic cephalalgias. Conventional preventive drugs are generally poorly effective and tolerated, so there is a strong impetus for novel, more effective drugs. Based on studies on the pathophysiology of CH, which partially overlaps with migraine, calcitonin gene-related peptide (CGRP) is a promising new therapeutic target. Anti-CGRP monoclonal antibodies (MABs) represent an important step towards optimizing preventive treatment in migraine and have already proven their efficacy and safety in clinical practice. Anti-CGRP MABs have been studied in phase 3 trials in episodic CH (eCH) and chronic CH (cCH). Galkanezumab was associated with

a statistically significant reduction of weekly attacks in eCH and is registered in the US for eCH prevention. However, it is currently not registered in the EU for this indication. None of the anti-CGRP MABs has so far been shown to prevent attacks in cCH. Anti-CGRP MABs in eCH have thus far been proven safe, easy-to-use, and well-tolerated preventive drugs. Future clinical research will focus on novel potential targets in the pathophysiology of CH (small molecules, CGRP-receptor antagonists, namely gepants, in abortive and preventive CH treatment) and some molecules involved in the parasympathetic reflex arc of the trigeminal vascular system (primarily pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide, PACAP).

Key words: calcitonin gene-related peptide, cluster headache, galcanezumab, monoclonal antibodies.

UVOD

Glavobol v skupkih (GS) oz. rafalih (Hortonov glavobol) je redka primarna oblika glavobola, za katero so značilni ponavljajoči se napadi enostranskega glavobola, ki trajajo od 15 minut do 3 ur (1). Bolečina je locirana periorbitalno, je izredno huda in jo spremljajo istostranski avtonomni simptomi, kot so pordela veznica, solzenje očesa, ptoza, zamašena nosnica, potenje obraza in razdražljivost. Bolniki so nemirni, hodijo naokoli, lahko tudi z glavo udarjajo v zid. Pogosto se napadi pojavljajo ponoči. Razširjenost GS je 1/500 in se pogosteje pojavlja pri moških (2). GS je prisoten v epizodični (eGS) (v do 80 %) in kronični obliki (kGS) (3). Pri eGS se dnevni napadi pojavljajo v epizodi (periodi), ki traja nekaj tednov ali mesecev, pri kGS pa vsaj eno leto brez remisije ali pa ta traja manj kot tri mesece (4). Čeprav je GS sorazmerno redek, pa zaradi velike onesposobljenosti bolnikov predstavlja pomembno breme za posameznika in družbo zaradi prezentizma oz. absentizma, motenega socialnega funkcioniranja (5, 6) in tudi povečane potrebe po zdravstvenih, zlasti urgentnih obravnavah, povezan pa je tudi s povečano samomorilnostjo (7–9).

S farmakološkim zdravljenjem GS skušamo ustaviti napad (abortivno zdravljenje), preprečiti nadaljevanje in ponavljanje epizode (kratkoročno in dolgoročno preventivno zdravljenje). Med abortivnimi zdravili posežemo po kisiku z visokim pretokom (10) in sumatriptanom v podkožni injekciji (11, 12). Triptane v nosnem pršilu (zolmitriptan) uporabimo, kadar se prvi dve strategiji izkažeta za neučinkoviti ali sta kontraindicirani (13–15). Preventivno zdravljenje je indicirano med aktivno epizodo eGS in pri bolnikih s kGS. Konvencionalna preventivna zdravila, ki jih uporabljamo pri GS in migreni, so bila razvita za druge indikacije. Bolniki jih pogosto slabo prenašajo in kmalu opustijo, večinoma zaradi kombinacije neučinkovitosti in neželenih učinkov. Navkljub izrazito hudi bolečini pri GS je nabor konvencionalnih preventivnih zdravil pičel. Evropska federacija za nevrologijo (angl. European Federation of Neurology, EFN) navaja le eno preventivno zdravilo s priporočilom stopnje A, in sicer verapamil (16). Ta je pogosto lahko učinkovit šele v visokih odmerkih, ki niso vedno dosegljivi,

saj lahko pripomore k srčnim aritmijam (17). Med drugimi zdravili najdemo litij (le pri kGS) in topiramat (oba s priporočilom stopnje B), medtem ko imajo melatonin, valproat in baklofen priporočilo stopnje C (16). Vsem zdravilom je skupen počasen nastop učinka, s potrebo po titraciji do najnižjega učinkovitega odmerka, in neželeni učinki, kot so kognitivne motnje, zaspanost, povečanje telesne mase, uporabo pa zaplete tudi potreba po rednih kontrolah ravni v kri v primeru litija (16).

Učinkovitost injiciranja kortikosteroidov in lokalnega anestetika subokcipitalno v inervacijsko področje velikega zatilnega živca v preventivi GS so dokazali v dveh raziskavah razreda 1 (18, 19). Zlasti v tujini uporabljajo tudi nevromodulacijo, kot sta zunanji stimulator klateža (20, 21) in stimulator sfenopalatina ganglija (SPG) v pterigopalatini kotanji (22, 23). Merila za diagnozo GS in ustaljeno farmakološko zdravljenje so podrobno prikazana v tabeli 1.

Tabela 1. Diagnostični kriteriji in ustaljeno farmakološko zdravljenje GS

Diagnostični kriteriji (povzeto po 1)	Farmakološko zdravljenje (povzeto po 24)
Glavobol v skupkih A. Najmanj pet napadov, ki izpolnjujejo kriterije B-D. B. Huda ali izjemno huda enostranska orbitalna, supraorbitalna ali temporalna bolečina, ki traja 15–180 min (nezdravljena). C. Katerakoli ali obe od naslednjih značilnosti: 1) Vsaj 1 od naslednjih simptomov in znakov, ki so na strani glavobola: pordela veznica in/ali solzenje; zamašena nosnica in/ali izcedek iz nosu; oteklina veke, potenje čela in obraza; mioza in/ali ptoza. 2) Občutek nemira ali razdražljivosti. D. Napadi se pojavljajo s pogostnostjo 1 vsak drugi dan do 8 napadov/dan. E. Ne moremo ga bolje pojasniti z drugo diagnozo ICHD-3.	Akutno (abortivno) zdravljenje • Sumatriptan 6 mg v podkožni injekciji • 100-% kisik (pretok vsaj 6–12 l/min), do odziva ali vsaj 15 minut • Zolmitriptan 5 mg v nosnem pršilu
Epizodični glavobol v skupkih A. Epizode, ki izpolnjujejo kriterije za »3.1 Glavobol v skupkih« in se pojavljajo v epizodah oz. periodah (skupkih). B. Najmanj dve epizodi (periodi) trajata od 7 dni do 1 leta (nezdravljeni) in ju ločuje vsaj 3-mesečna perioda remisije.	Preventivno zdravljenje • Enkratna ali večkratna injekcija kortikosteroidov in lokalnega anestetika subokcipitalno v področju velikega zatilnega živca • Verapamil (360 mg dnevno) • Litijev karbonat (900 mg dnevno) • Melatonin (10 mg dnevno) • Topiramat (100 mg dnevno, razpon 25–200 mg) (25) • Valproat (600–2,000 mg dnevno) (25) • Baklofen (15–30 mg dnevno, v 3 odmerkih) (26) • Kratkotrajna preventiva s peroralnimi kortikosteroidi (metilprednizolon oralno 60–100 mg 5 dni, postopno nižanje odmerka za 10 mg/dan ali intravenski metilprednizolon) (27)
Kronični glavobol v skupkih A. Epizode, ki izpolnjujejo kriterije za »3.1 Glavobol v skupkih« in kriterij B spodaj. B. Pojavlja se brez periode remisije ali pa ta traja manj kot 3 mesece, za vsaj 1 leto.	

Idealno preventivno zdravilo bi moralo biti enostavno za uporabo, s čim daljšim intervalom odmerjanja, učinkovito in brez pomembnih neželenih učinkov (28). V zadnjem desetletju je prišlo do izrazitega napredka razumevanja

patofiziologije tako migrene kot tudi GS, ki si vsaj deloma delita mehanizme (29). Osrednjo tarčno molekulo predstavlja peptid v zvezi z genom za kalcitonin (angl. calcitonin gene-related peptide, CGRP), ki so ga proučevali tudi pri GS. V prispevku predstavljam patofiziološke mehanizme pri GS in klinične raziskave monoklonskih protiteles proti CGRP v preventivi GS.

PATOFIZIOLOGIJA GLAVOBOLA V SKUPKIH

Zapletena patofiziologija GS ni popolnoma jasna. Poglavitni nevroanatomski in nefrofiziološki elementi so hipotalamus, trigeminovaskularni in parasimpatični sistem (30).

Nevroanatomija

Skupno nevroanatomsko oz. nevro(pato)fiziološko osnovo migrene in GS, ki sta klinično sicer različni entiteti, predstavlja trigeminovaskularna pot (29). Aferentno trigeminalno nitje predstavljajo psevdounipolarne nevrone s celičnimi telesi v trigeminalnem gangliju (TG) (31). Aferentno nitje, klinično pomembno v patofiziologiji GS, poteka pretežno v oftalmični veji trigeminusa in oživčuje bolečinsko občutljive strukture glave. Senzorične dražljaje pošilja v trigeminocervikalni kompleks (TCK), iz katerega vodijo povezave v številna jedra v talamusu, hipotalamusu, možganskem deblu in bazalnih jedrih, ki so vpletena v procesiranje bolečinskih dražljajev s področja glave. Pojavijo se tudi pridruženi avtonomni simptomi (32). Zelo pomembna je povezava trigeminalnega sistema s parasimpatičnim živčevjem preko zgornjega salivatornega jedra in SPG, ki predstavljata nevroanatomsko osnovo avtonomnih simptomov pri GS (32).

Vloga CGRP

Ključna, a še zdaleč ne edina molekula, vpletena v patofiziološke mehanizme GS, je CGRP (33), v njeno korist govorijo štiri medsebojno povezana opažanja. CGRP spada v kalcitoninsko družino, v katero sodijo strukturno sorodni neuropeptidi kalcitonin, amilin, adrenomedulin in adrenomedulin-2 (34). V trigeminalnem sistemu je CGRP prevladujoč neuropeptid, pretežno ga najdemo v tankih senzoričnih vlaknih tipa C (manj pa v srednje debelih in debelih vlaknih tipov A in B), ki potekajo vzdolž možganskih in meningealnih arterij (32). Bolečina pri GS se večinoma pojavlja v inervacijskem področju oftalmične veje trigeminusa (30), katere nevrone vsebujejo CGRP (35). Vezava CGRP za CGRP-receptor in amilinski receptor 1 aktivira nastajanje cAMP v tarčnih celicah. CGRP spada med najmočnejše vazodilatatorje možganskih žil. Ob vezavi na receptorje na trigeminalnih vlaknih A δ , nevronih, satelitskih celicah glije, endotelijskih celicah, imunskih celicah in gladkomišičnih celicah krvnih žil privede do vazodilatacije, nevrogenega vnetja in posledične periferne ter centralne senzitivacije, ki vodi v patološko aktivacijo trigeminovaskularnega sistema (32). CGRP se

sprošča v možganski krvni obtok med akutno epizodo GS, njegove ravni pa se normalizirajo po uspešnem zdravljenju s sumatriptanom (33). Raven CGRP se poviša pri epizodah GS, ki jih izzovemo z eksogenim nitroglicerinom (36). Infuzija CGRP bolnikom v času aktivne periode eGS lahko sproži napad GS, večinoma pa ne sproži napadov pri kGS (29). To govori v korist tezi, da povišanje ravni CGRP lahko sproži GS verjetno le pri osebah z genetsko predispozicijo in povišano občutljivostjo trigeminalnega nociceptivnega mreža (32). Glede na to, da CGRP ne prehaja krvno-možganske pregrade (KMP) in pri glodalcih ne more neposredno aktivirati ali senzitivirati meningealnih nociceptorjev, se njegovo delovanje verjetno odvija v področjih izven KMP (SPG, TG in dura). Njihove povezave vključujejo nociceptivne poti v možganskem deblu, insuli, kavdatnem jedru, talamusu in cingularni skorji (37).

Proti-CGRP MPT predstavljajo pomemben napredek v preventivnem zdravljenju migrene. V preventivnem zdravljenju GS so doslej raziskovali galkanezumab (38) in fremanezumab (39). Kot je znano, proti-CGRP MPT ne prehajajo KMP, zato najverjetneje učinkujejo v področjih izven KMP, kot sta TG in SPG.

Znano je, da lahko napade GS prekinemo s kisikom (40) ali sumatriptanom (11), pri katerih uspešna prekinitev glavobola privede do zmanjšanja serumske koncentracije CGRP (33, 36). CGRP se tako kaže ne le kot prijemališče za preventivno, marveč tudi za abortivno zdravljenje napadov GS. Ubrogapant (41, 42) in rimegepant (43, 44) sta antagonist receptorja CGRP, ki sta se izkazala v raziskavah tretje faze abortivnega zdravljenja migrenskih epizod. Morda bosta učinkovita tudi prihodnjih raziskavah abortivnega ali preventivnega zdravljenja napadov GS.

Vloga vnetja

Vloga vnetja in s tem citokinov pri GS ni jasna, čeprav se zdi, da je vnetje sestavni del aktivacije trigeminovaskularnega sistema. Iz živalskih modelov je znano, da interleukin 1 beta (IL-1 β) sproži sproščanje CGRP iz celic trigeminalnega ganglija (45). Znano je, da so kortikosteroidi lahko učinkovita preventivna zdravila zoper GS (46, 47), saj zavirajo IL-1 β . To naj bi učinkovalo preventivno na podlagi zaviranja sproščanja CGRP iz celic trigeminalnega ganglija (48). Navkljub temu ni jasno, ali se IL-1 β sprošča oz. ali je vpleten v aktivacijo TCK (49, 50).

Vloga parasimpatičnega živčevja

Pomembno vlogo v klinični sliki GS igrata kranialni avtonomni simptomi in znaki, ki GS uvrščajo med trigeminalne avtonomne cefalalgije (TAC) (51). Trigeminalna in parasimpatična pot namreč tvorita refleksni lok, ta prispeva k avtonomnim simptomom pri GS, ki so odraz aktivacije kranialnega parasimpatičnega živčevja (51, 52). Elektrostimulacija parasimpatične poti preko SPG lahko sproži napade

GS (53), hkrati pa jih lahko tudi prepreči oz. zdravi (22, 54). Kisik predstavlja temelj abortivnega zdravljenja akutnega napada GS, tako da naj bi moduliral parasimpatik v TCK (52). Podobne učinke na parasimpatik opazamo pri indometacinu in sumatriptanu, za katera velja, da zmanjšata aktivnost TCK po aktivaciji parasimpatika, česar pa ni bilo opaziti pri naproksenu ali olcegepantu, antagonistu CGRP-receptorja (55).

Vazoaktivni intestinalni peptid (VIP) predstavlja kazalnik parasimpatične aktivnosti (33) in se sprošča skupaj z neuropeptidom Y, acetilholinom, dušikovim oksidom in hipofizno adenilatno ciklazo aktivirajočim peptidom (angl. pituitary adenylate cyclase-activating peptide, PACAP) iz parasimpatičnih vlaken (56). VIP in PACAP se izražata v SPG (57, 58). Podobno kot velja za CGRP, so ravni PACAP sprva nizke, a se povišajo med napadom GS (36, 59). Znano je, da se CGRP izraža v precej manjših količinah v SPG kot PACAP, in ko se izraža, se izraža tam, kjer je tudi PACAP (60). Šibko izražanje CGRP v SPG korelira z opazovano nezmožnostjo olcegepanta, da bi moduliral aktivnost TCK v živalskem modelu GS (55). Znano je, da je za GS značilen cirkadiani vzorec napadov (61), ki se najpogosteje pojavijo v spanju (62), hkrati pa je PACAP vključen v hipotalamične mehanizme regulacije spanja (63). PACAP bi lahko predstavljal odlično tarčno molekulo za usmerjeno zdravljenje. Dve MPT proti PACAP oz. PACAP-receptorju (PAC1) se sicer nista izkazali v preventivi migrene (64, 65), bi pa lahko bili uspešni v preventivi GS.

Kot je videti, je tarčno zdravljenje na podlagi poznavanja patofiziologije GS šele v začetnem obdobju, a ponuja obetavne možnosti ne le na področju CGRP (monoklonska protitelesa in gepanti), marveč tudi parasimpatičnega sistema, še zlasti PACAP. Klinične raziskave gepantov in zaviralcev parasimpatičnega sistema pri GS (preko PACAP) po vednosti avtorja še ne potekajo.

PROTI-CGRP MPT V PREVENTIVNEM ZDRAVLJENJU GS

Galkanezumab je v ZDA odobren s strani FDA za preventivo napadov pri eGS na podlagi raziskave tretje faze, ki je prikazala njegovo učinkovitost in varnost s primarnim izidom zmanjšanja tedenske pogostnosti napadov eGS po treh tednih. Raziskava fremanezumaba za preventivo napadov pri eGS je bila predčasno zaključena, saj vmesna analiza ni pokazala pomembnega zmanjšanja pogostnosti napadov. Strokovnjaki menijo, da je razlika med učinkovitostjo obeh proti-CGRP MPT nastala zaradi različne zasnove raziskav (28). V raziskavi fremanezumaba pri eGS je bilo opazovalno obdobje do primarnega izida štiri tedne, kar pomeni, da je lahko bila razlika med placebno podskupino in podskupino z učinkovino manjša že zaradi naravnega poteka epizode GS, ki povprečno traja 8 do 9 tednov (61). Avtoritete menijo, da bi bili izidi raziskave pri krajšem času opazovanja do primarnega izida najverjetneje pozitivni tudi pri fremanezumabu (28). V nadaljnjih raziskavah bi morali bolj upoštevati naravni potek epizode eGS, saj se pri predolgem opazovalnem

intervalu do primarnega izida lahko epizoda eGS konča že sama po sebi, kar je mogoče napačno razlagati kot učinek zdravljenja (66).

Niti fremanezumab niti galkanezumab se v raziskavah nista izkazala v preventivi napadov pri kGS, kar je v skladu z dosedanjimi spoznanji patofiziologije, saj infuzija CGRP večinoma ne privede do napada pri kGS (67). Trenutno poteka raziskava proti-CGRP MPT eptinezumaba (v Sloveniji še ni na voljo niti za migreno, vložen pa je bil zahtevek za odobritev (68)) v preventivi eGS (ALLEVIATE, NCT04688775), ki naj bi bila zaključena sredi leta 2023 (69). Oktobra 2021 se je začela raziskava proti-CGRP MPT erenumaba v preventivi kGS (CHERUB01, NCT04970355), ki naj bi bila prav tako zaključena sredi leta 2023 (70).

Galkanezumab

Galkanezumab je humanizirano IgG4 MPT, ki se veže za CGRP. Farmakokinetične raziskave kažejo, da serumska koncentracija galkanezumaba linearno narašča z naraščanjem odmerka (71). Pri podkožnem injiciranju najvišjo koncentracijo doseže v 7 do 14 dneh (71).

Galkanezumab v preventivi eGS

Raziskava preventive napadov pri eGS z galkanezumabom (NCT02397473) je bila mednarodna multicentrična randomizirana dvojno slepa s placebom nadzorovana raziskava, ki je vključevala 35 centrov v Evropi in Severni Ameriki (38). V raziskavo so vključili bolnike z eGS, stare med 18 in 65 let, ki so imeli dolžino trajanja epizode vsaj 6 tednov, napadi pa so se vrstili s pogostnostjo od 1 napada vsak drugi dan do 8 napadov tedensko. Raziskava je vključevala prospektivno 10- do 15-dnevno osnovno obdobje, ki mu je sledila 8-tedenska dvojno slepa s placebom nadzorovana faza. Vključili so 106 bolnikov, od katerih so jih 49 randomizirali v skupino z galkanezumabom 300 mg, v obliki treh 100-mg podkožnih injekcij, v mesecu 0 in mesecu 1. Primarni izid je bila povprečna sprememba tedenske pogostnosti napadov eGS glede na izhodiščno stanje v tednih 1 do 3. V podskupini z galkanezumabom so navajali pomembno večje zmanjšanje tedenske pogostnosti napadov v primerjavi s placebno podskupino v tednih 1 do 3, in sicer za 3,5 napada na teden ($p=0,04$). Delež bolnikov, ki so dosegli 50-% zmanjšanje tedenske pogostnosti napadov v tednu 3, je bil 71 % v podskupini z galkanezumabom in 53 % v placebni podskupini ($p=0,046$). Pomembnega upada tedenske pogostnosti napadov v podskupini z galkanezumabom po tednu 3 niso opazili. Razlika v številu bolnikov, ki je izkusila 50-% zmanjšanje tedenskih napadov, po tednu 3 ni bila statistično značilna, kar je nemara posledica naravnega poteka epizode eGS (28).

Post-hoc analiza NCT02397473 je pokazala zmanjšanje uporabe abortivnih zdravil za -5,2 (95 % CI: -10.01 do -1.02) v tednih od 1 do 3 v podskupini z galkanezumabom v primerjavi s placebno podskupino (72). Ker so do rezultata

prišli z združevanjem podatkov o več načinih abortivnega zdravljenja, vključno z nesteroidnimi antirevmatiki, paracetamolom, kisikom, oralnimi, nazalnimi in podkožnimi triptani, ni jasno, ali je prišlo do zmanjšanja uporabe vsake skupine omenjenih zdravil (28).

O neželenih učinkih so poročali pri 43 % bolnikov v podskupini z galkanezumabom in 33 % v placebni podskupini, razlika pa ni bila statistično značilna. Najpogostnejši neželeni učinek je bila bolečina na mestu injiciranja v podskupini z galkanezumabom v 8 %, kar je bilo statistično značilno pogostnejše kot v placebni podskupini ($p=0,04$). Prekinitev zdravljenja zaradi neželenih učinkov je bila statistično značilno primerljivo pogosta v obeh podskupinah (pri placebo v 2 %, pri galkanezumabu v 4 %). Prekinitev zdravljenja pa je bila pogostnejša v placebni podskupini kot v podskupini z galkanezumabom (21 % proti 8 %), in sicer pretežno zaradi neučinkovitosti (28).

Galkanezumab v preventivi kGS

Galkanezumab ni bil učinkovit v preventivi kGS (73). Galkanezumab v odmerku 300 mg so aplicirali 117 od 237 vključenih bolnikov, od katerih je v podskupini z učinkovino prišlo do zmanjšanja pogostnosti napadov za 5,38 na teden, v placebni podskupini pa za 4,59 na teden, kar ni bilo statistično značilno (95 % CI: -2.77 do 1.77). 50-% zmanjšanje pogostnosti tedenskih napadov so dosegli pri 27 % bolnikov v placebni podskupini in 33 % v podskupini z učinkovino, razlika pa ni bila statistično značilna (95 % CI: 0.830–2.028). Tudi pri znižanju praga na le 30-% zmanjšanje tedenske pogostnosti napadov se skupini nista razlikovali. Statistično značilne razlike v porabi abortivnih zdravil med placebno podskupino in podskupino z učinkovino niso ugotovili (74).

Pogostnost neželenih učinkov se med skupinama ni statistično značilno razlikovala (podskupina z učinkovino 34 % in placebna podskupina 29 %) (75), primerljivo pogostni so bili tudi resni neželeni učinki v obeh skupinah (74). Podskupini sta se razlikovali le v pojavnosti neželenih učinkov na mestu injiciranja, tako da je bil eritem pogostejši v podskupini z učinkovino (73).

Fremanezumab

Fremanezumab je humanizirano IgG2 MPT, ki se veže za CGRP. Pri podkožnem injiciranju doseže najvišjo koncentracijo v 5 do 11 dneh (75). Podobno kot galkanezumab so fremanezumab raziskovali v preventivnem zdravljenju eGS (NCT02945046) (39) in kGS (NCT02964338) (76). Žal so obe raziskavi predčasno zaključili, saj je vmesna analiza pokazala, da primarnega izida, tj. pomembnega zmanjšanja števila tedenskih napadov, ne bodo dosegli v nobeni od raziskav.

V raziskavi NCT02945046 so randomizirali 169 bolnikov z eGS, ki so prejeli bodisi placebo bodisi višji ali nižji odmerek fremanezumaba. V podskupini z

višjim odmerkom so bolniki prejeli polnitveni odmerek 900 mg podkožno v mesecu 1 in nato mesečno aplikacijo 225 mg fremanezumaba v naslednjih 2 mesecih. V podskupini z nižjim odmerkom so prejeli polnitveni odmerek 675 mg, nato pa 225 mg učinkovine v naslednjih 2 mesecih. V obeh podskupinah z učinkovino ni prišlo do statistično značilnega zmanjšanja tedenske pogostnosti napadov v primerjavi s placebom (–7,6 napada za višji odmerek, –5,8 napada za nižji odmerek in –5,7 napada za placebo ($p \geq 0.1$)), kar so ocenjevali 4 tedne po prvem odmerku. V podskupini z višjim odmerkom učinkovine so zaznali statistično značilno zmanjšanje porabe abortivnih zdravil v primerjavi s placebno podskupino ($p < 0.05$). V post hoc analizi so ugotovili statistično značilno zmanjšanje tedenske porabe abortivnih zdravil v obeh podskupinah z učinkovino v primerjavi s placebom v vsakem tednu trajanja raziskave do tedna 8 dvojno slepe faze (39).

O neželenih učinkih pa v raziskavi na bolnikih z eGS niso poročali (kar ne pomeni, da jih ni bilo!), znani pa so podatki o neželenih učinkih v raziskavi fremanezumaba pri kGS (28). Ti so bili primerljivi med placebno podskupino (v 52 %) ter podskupinama z nižjim (58 %) in višjim odmerkom učinkovine (56 %) (28). Resni neželeni učinki so bili primerljivo pogostni v placebni podskupini in podskupini z višjim odmerkom učinkovine (3,6 proti 3,4 %) in manj pogostni v skupini z nižjim odmerkom (1,1 %) (28). Reakcije na mestu injiciranja so bile pogostejše v podskupinah z učinkovino (eritem in zatrdlina v 3,6 % v placebni podskupini, v 8,0 in 6,8 % v podskupini z nižjim odmerkom učinkovine ter v 5,7 in 6,9 % v podskupini z višjim odmerkom učinkovine). Nasploh so bile reakcije na mestu injiciranja najpogostnejši neželeni učinek (28).

Uporaba galkanezumaba v preventivi eGS v vsakdanji klinični praksi

Priporočeni odmerek galkanezumaba (EMGALITY®) je 300 mg mesečno s podkožnim (samo)injiciranjem s tremi zaporednimi 100-mg injekcijami na začetku epizode GS. Aplikacijo bolniki ponavljajo enkrat mesečno do konca epizode (77). Zdravilo je v ZDA za preventivno zdravljenje pri eGS odobrila Agencija za hrano in zdravila (angl. Food and Drug Administration, FDA). Ker je eGS značilno hud in onesposablajoč in kot tak za posameznika izredno obremenjujoč, ne obstaja »spodnja meja bremena eGS«, pri kateri šele lahko uvedemo zdravilo. Zadržki za galkanezumab pri eGS so enaki kot pri migreni in ga načeloma ne priporočamo bolnikom z možgansko- in srčno-žilnimi boleznimi, neurejenimi dejavniki tveganja za aterosklerozo, osebam pred dopolnjenim 18. letom starosti, starejšim od 65 let ter nosečim in doječim materam (78). Prilagajanje odmerka glede na telesno težo, spol, starost, jetrno in ledvično funkcijo ni potrebno, z izjemo napredovale ledvične odpovedi z očistkom kreatinina pod 30 ml/min, kjer galkanezumab odsvetujemo (78).

Evropska agencija za zdravila (angl. European Medicines Agency, EMA) galkanezumaba za preventivo napadov pri eGS ni odobrila, saj je izrazila

mnenje, da v raziskavi niso jasno pokazali učinkovitosti galkanezumaba v preprečevanju napadov (majhne statistične razlike med skupinama!) in da koristi ne presegajo tveganj zdravljenja. Kot dodatno okoliščino so omenili neučinkovitost galkanezumaba v preprečevanju napadov pri kGS, zlasti v luči raziskav, v katerih so pokazali obojesmerno prehajanje med eGS in kGS pri bolnikih (79). V Sloveniji bi zdravilo torej lahko uporabili le po načelu »off-label«, glede na mnenje nevrologa in/ali algologa s poglobljenim znanjem in izkušnjami v obravnavi primarnih glavobolov.

SKLEPNE MISLI

GS je hud primarni glavobol s pretežno nezadostnim odzivom na konvencionalna preventivna zdravila. V ZDA je FDA odobrila galkanezumab za preventivo napadov pri eGS. V EU pa je EMA podala negativno mnenje in ga je mogoče uporabiti zgolj po načelu »off-label«. Fremaneumab se v dosedanjih raziskavah ni izkazal kot učinkovito preventivno zdravilo pri eGS. Nobeno od proti-CGRP MPT se doslej ni dokazalo z učinkovitostjo v preventivi napadov pri kGS. Tudi pri bolnikih z GS so se proti-CGRP MPT izkazala kot varna, enostavna za uporabo in dobro prenosljiva preventivna zdravila. V potekajočih raziskavah se osredotočajo na učinkovitost in varnost drugih proti-CGRP MPT v preventivi GS. Obetavne raziskovalne možnosti nudijo gepanti kot abortivna in preventivna zdravila tudi zoper GS in terapevtske tarče v parasimpatičnem sistemu, npr. PACAP. Upati je, da se bo sčasoma tudi terapevtsko polje GS, verjetno najhujšega primarnega glavobola in sploh ene najhujših oblik bolečine, ki jo lahko izkusi človek, podobno kot pri migreni popolnoma spremenilo in pripomoglo k zmanjšanju trpljenja naših bolnikov.

LITERATURA

1. *Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders, 3rd Edition. Cephalalgia 2018; 38(1): 1–211.*
2. *Russell MB. Epidemiology and genetics of cluster headache. Lancet Neurol 2004; 3(5): 279–83.*
3. *Fischera M, Marziniak M, Gralow I, Evers S. The incidence and prevalence of cluster headache: a meta-analysis of population-based studies. Cephalalgia 2008; 28(6): 614–18.*
4. *Hoffmann J, May A. Diagnosis, pathophysiology, and management of cluster headache. Lancet Neurol 2018; 17(1): 75–83.*
5. *Jürgens TP, Gaul C, Lindwurm A, Dresler T, Paelecke-Habermann Y, Schmidt-Wilcke T, et al. Impairment in episodic and chronic cluster headache. Cephalalgia 2011; 31(6): 671–82.*
6. *Choi YJ, Kim BK, Chung PW, Lee MJ, Park JW, Chu MK, et al. Impact of cluster headache on employment status and job burden: a prospective cross-sectional multicenter study. J Headache Pain 2018; 19(1):*
7. *Jensen RM, Lyndberg A, Jensen RH. Burden of cluster headache. Cephalalgia 2007; 27(6):535–41.*

8. Choong CK, Ford JH, Nyhuis AW, Robinson RL, Aurora SK. Health care utilization and direct costs among patients diagnosed with cluster headache in U.S. health care claims data. *J Manag Care Spec Pharm* 2018; 24(9): 921–28.
9. Ji Lee M, Cho SJ, Wook Park J, Kyung Chu M, Moon HS, Chung PW, et al. Increased suicidality in patients with cluster headache. *Cephalalgia* 2019; 39(10): 1249–56.
10. Cohen AS, Burns B, Goadsby PJ. High-flow oxygen for treatment of cluster headache: a randomized trial. *JAMA* 2009; 302(22): 2451–57.
11. The Sumatriptan cluster headache study group. Treatment of acute cluster headache with Sumatriptan. The Sumatriptan cluster headache study group. *N Engl J Med* 1991; 325(5): 322–26.
12. Ekblom K, Monstad I, Prusinski A, Cole JA, Pilgrim AJ, Noronha D. Subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of cluster headache: a dose comparison study. The Sumatriptan cluster headache study group. *Acta Neurol Scand* 1993; 88(1): 63–9.
13. Van Vliet JA, Bahra A, Martin V, Ramadan N, Aurora SK, Mathew NT, et al. Intranasal sumatriptan in cluster headache: randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology* 2003; 60(4): 630–33.
14. Cittadini E, May A, Straube A, Bussone G, Goadsby PJ. Effectiveness of intranasal zolmitriptan in acute cluster headache: a randomized, placebo-controlled, double-blind crossover study. *Arch Neurol* 2006; 63(11): 1537–42.
15. Rapoport AM, Mathew NT, Silberstein SD, Dodick D, Tepper SJ, Sheftell FD, et al. Zolmitriptan nasal spray in the acute treatment of cluster headache: a double-blind study. *Neurology* 2007; 69(9): 821–26.
16. May A, Leone M, Áfra J, Linde M, Sándor PS, Evers S, et al. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias. *European Journal of Neurology* 2006; 13(10): 1066–77.
17. Cohen AS, Matharu MS, Goadsby PJ. Electrocardiographic abnormalities in patients with cluster headache on verapamil therapy. *Neurology* 2007; 69(7): 668–75.
18. Ambrosini A, Vandenheede M, Rossi P, Aloj F, Sauli E, Pierelli F, et al. Suboccipital injection with a mixture of rapid- and long-acting steroids in cluster headache: a double-blind placebo-controlled study. *Pain* 2005; 118(1-2): 92–6.
19. Leroux E, Valade D, Taifas I, Vicaut E, Chagnon M, Roos C, et al. Suboccipital steroid injections for transitional treatment of patients with more than two cluster headache attacks per day: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2011; 10(10): 891–97.
20. Goadsby PJ, de Coo IF, Silver N, Tyagi A, Ahmed F, Gaul C, et al. Noninvasive vagus nerve stimulation for the acute treatment of episodic and chronic cluster headache: a randomized, double-blind, sham-controlled ACT2 study. *Cephalalgia* 2018; 38(5): 959–69.
21. Gaul C, Magis D, Liebler E, Straube A. Effects of non-invasive vagus nerve stimulation on attack frequency over time and expanded response rates in patients with chronic cluster headache: a post hoc analysis of the randomised, controlled PREVA study. *J Headache Pain* 2017; 18(1): 22.
22. Schoenen J, Jensen RH, Lanteri-Minet M, Láinez MJ, Gaul C, Goodman AM, et al. Stimulation of the sphenopalatine ganglion (SPG) for cluster headache treatment. Pathway CH-1: a randomized, sham-controlled study. *Cephalalgia* 2013; 33(10): 816–30.
23. Goadsby PJ, Sahai-Srivastava S, Kezirian EJ, Calhoun AH, Matthews DC, McAllister PJ, et al. Safety and efficacy of sphenopalatine ganglion stimulation for chronic cluster headache: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2019; 18(12): 1081–90.
24. Robbins MS, Starling AJ, Pringsheim TM, Becker WJ, Schwedt TJ. Treatment of cluster headache: the American headache society evidence-based guidelines. *Headache* 2016; 56(7): 1093–106.

25. Gooriah R, Buture A, Ahmed F. Evidence-based treatments for cluster headache. *Ther Clin Risk Manag* 2015; 11: 1687–96.
26. Hering-Hanit R, Gadoth N. The use of baclofen in cluster headache. *Curr Pain Headache Rep* 2001; 5(1): 79–82.
27. Villar-Martínez, MD, Puleda, F, Goadsby, PJ. Recent Advances in the Management of Cluster Headache. *Curr Treat Options Neurol* 2020; 22: 46.
28. Chan C, Goadsby PJ. CGRP pathway monoclonal antibodies for cluster headache. *Expert Opin Biol Ther* 2020; 20(8): 947–53.
29. Vollesen AL, Benemei S, Cortese F, Labastida-Ramírez A, Marchese F, Pellesi L, et al. Migraine and cluster headache - the common link. *J Headache Pain* 2018; 19(1): 89.
30. Hoffmann J, May A. Diagnosis, pathophysiology, and management of cluster headache. *Lancet Neurol* 2018; 17(1): 75–83.
31. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of migraine: A disorder of sensory processing. *Physiol Rev* 2017; 97: 553–622.
32. Yuan H, Spare NM, Silberstein SD. Targeting CGRP for the Prevention of Migraine and Cluster Headache: A Narrative Review. *Headache* 2019; 59 Suppl 2: 20–32.
33. Goadsby PJ, Edvinsson L. Human in vivo evidence for trigeminovascular activation in cluster headache neuropeptide changes and effects of acute attacks therapies. *Brain* 1994; 117(3): 427–34.
34. Edvinsson L. The journey to establish CGRP as a migraine target: A retrospective view. *Headache* 2015; 55: 1249–55.
35. Connor TP, van der Kooy D. Enrichment of a vasoactive neuropeptide (calcitonin gene related peptide) in the trigeminal sensory projection to the intracranial arteries. *J Neurosci*. 1988; 8(7): 2468–76.
36. Fanciullacci M, Alessandri M, Figini M, Geppetti P, Michelacci S. Increase in plasma calcitonin gene-related peptide from the extracerebral circulation during nitroglycerin-induced cluster headache attack. *Pain* 1995; 60(2): 119–23.
37. Asghar MS, Becerra L, Larsson HB, Borsook D, Ashina M. Calcitonin gene-related peptide modulates heat nociception in the human brain – An fMRI study in healthy volunteers. *PLoS One* 2016; 11: e0150334.
38. Goadsby PJ, Dodick DW, Leone M, Bardos JN, Oakes TM, Millen BA, et al. Trial of Galcanezumab in Prevention of Episodic Cluster Headache. *N Engl J Med* 2019; 381(2): 132–41.
39. Lipton RB, Diener HC, Barbanti P, Schiemann J, Barash S, Cohen JM, et al. Efficacy and safety of fremanezumab for the prevention of episodic cluster headache: results of a randomized, doubleblind, placebo controlled, phase 3 study. *Cephalalgia* 2019; 39:358–9.
40. Cohen AS, Burns B, Goadsby PJ. High-Flow Oxygen for Treatment of Cluster Headache: A Randomized Trial. *JAMA* 2009; 302(22): 2451–7.
41. Dodick DW, Lipton RB, Ailani J, Lu K, Finnegan M, Trugman JM, et al. Ubrogepant for the Treatment of Migraine. *N Engl J Med* 2019; 381(23): 2230–41.
42. Lipton RB, Dodick DW, Ailani J, Lu K, Finnegan M, Szegedi A, et al. Effect of Ubrogepant vs Placebo on Pain and the Most Bothersome Associated Symptom in the Acute Treatment of Migraine: The ACHIEVE II Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 322(19): 1887–98.
43. Lipton RB, Croop R, Stock EG, Stock DA, Morris BA, Frost M, et al. Rimegepant, an Oral Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Antagonist, for Migraine. *N Engl J Med* 2019; 381(2): 142–9.
44. Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, Conway CM, Forshaw M, Stock EG, 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. *The Lancet* 2019; 394 (10200): 737–45.

45. Neeb L, Hellen P, Boehnke C, Hoffmann J, Schuh-Hofer S, Dirnagl U, et al. IL-1 β stimulates COX-2 dependent PGE $_2$ synthesis and CGRP release in rat trigeminal ganglia cells. *PLoS One* 2011; 6(3): e17360-e.
46. Kawada S, Kashihara K, Imamura T, Ohno M. High-dose intravenous methylprednisolone for the prophylactic treatment of cluster headache. *Springerplus* 2013; 2(1): 156.
47. Mir P, Alberca R, Navarro A, Montes E, Martinez E, Franco E, et al. Prophylactic treatment of episodic cluster headache with intravenous bolus of methylprednisolone. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2003 24(5): 318–21.
48. Neeb L, Hellen P, Hoffmann J, Dirnagl U, Reuter U. Methylprednisolone blocks interleukin 1 beta induced calcitonin gene related peptide release in trigeminal ganglia cells. *J Headache Pain* 2016; 17:19.
49. Martelletti P, Granata M, Giacobozzo M. Serum Interleukin-1 Beta is Increased in Cluster Headache. *Cephalalgia* 1993; 13(5): 343–5.
50. Empl M, Forderreuther S, Schwarz M, Muller N, Straube A. Soluble interleukin-2 receptors increase during the active periods in cluster headache. *Headache* 2003; 43(1): 63–8.
51. Goadsby PJ. Pathophysiology of cluster headache: a trigeminal autonomic cephalgia. *Lancet Neurol* 2002; 1(4): 251–7.
52. Akerman S, Holland PR, Lasalandra MP, Goadsby PJ. Oxygen Inhibits Neuronal Activation in the Trigemino-cervical Complex After Stimulation of Trigeminal Autonomic Reflex, But Not During Direct Dural Activation of Trigeminal Afferents. *Headache* 2009; 49(8): 1131–43.
53. Schytø HW, Barløse M, Guo S, Selb J, Caparso A, Jensen R, et al. Experimental activation of the sphenopalatine ganglion provokes cluster-like attacks in humans. *Cephalalgia* 2013; 33(10): 831–41.
54. Goadsby PJ, Sahai-Srivastava S, Kezirian EJ, Calhoun AH, Matthews DC, McAllister PJ, et al. Safety and efficacy of sphenopalatine ganglion stimulation for chronic cluster headache: a doubleblind, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2019; 18(12): 1081–90.
55. Akerman S, Holland PR, Summ O, Lasalandra MP, Goadsby PJ. A translational in vivo model of trigeminal autonomic cephalgias: therapeutic characterization. *Brain*. 2012; 135(12): 3664–75.
56. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiological Reviews* 2017; 97(2): 553–622.
57. Edvinsson L, Elsäas T, Suzuki N, Shimizu T, Jer-Fu Lee T. Origin and co-localization of nitric oxide synthase, CGRP, PACAP, and VIP in the cerebral circulation of the rat. *Microsc Res Tech* 2001; 53(3): 221–8.
58. Csati A, Tajti J, Kuris A, Tuka B, Edvinsson L, Warfvinge K. Distribution of vasoactive intestinal peptide, pituitary adenylate cyclase-activating peptide, nitric oxide synthase, and their receptors in human and rat sphenopalatine ganglion. *Neuroscience* 2012; 202: 158–68.
59. Tuka B, Szabó N, Tóth E, Kincses ZT, Párdutz Á, Szok D, et al. Release of PACAP-38 in episodic cluster headache patients - an exploratory study. *J Headache Pain* 2016; 17(1): 69.
60. Edvinsson L, Tajti J, Szalárdy L, Vécsei L. PACAP and its role in primary headaches. *J Headache Pain* 2018; 19(1): 21.
61. May A, Schwedt TJ, Magis D, Pozo-Rosich P, Evers S, Wang S-J. Cluster headache. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4(1): 18006.
62. Barloese M, Lund N, Petersen A, Rasmussen M, Jennum P, Jensen R. Sleep and chronobiology in cluster headache. *Cephalalgia* 2015; 35(11): 969–78.

63. Holland PR, Barloese M, Fahrenkrug J. PACAP in hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythm: importance for headache. *J Headache Pain* 2018; 19(1): 20.
64. Moldovan Loomis C, Dutzar B, Ojala EW, Hendrix L, Karasek C, Scalley-Kim M, et al. Pharmacologic Characterization of ALD1910, a Potent Humanized Monoclonal Antibody against the Pituitary Adenylate Cyclase Activating Peptide. *J Pharmacol Exp Ther* 2019; 369(1): 26–36.
65. Ashina M, Dolezil D, Bonner JH, Zhou L, Klatt J, Picard H, et al. A phase 2a, randomized, double-blind, placebo controlled study to evaluate the efficacy and safety of AMG 301 in migraine prevention. 13th Congress of the European Headache Federation 30th May - 1st June 2019, Athens, Greece: e-poster.
66. Lipton RB, Miceli G, Russell D, Solomon S, Tfelt-Hansen P, Waldenlind E. Guidelines for controlled trials of drugs in cluster headache. *Cephalalgia* 1995; 15(6): 452–62.
67. Vollesen ALH, Snoer A, Beske RP, Guo S, Hoffmann J, Jensen RH, et al. Effect of Infusion of Calcitonin Gene-Related Peptide on Cluster Headache Attacks: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2018; 75(10): 1187–97.
68. <https://www.lundbeck.com/si/our-science/Pipeline>. [Dostop 25. 9. 2021]
69. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04688775>. [Dostop 25. 9. 2021]
70. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04970355>. [Dostop 25. 9. 2021]
71. Monteith D, Collins EC, Vandermeulen C, Van Hecken A, Raddad E, Scherer JC, et al. Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of the CGRP Binding Monoclonal Antibody LY2951742 (Galcanezumab) in Healthy Volunteers. *Front Pharmacol* 2017; 8: 740.
72. Kudrow D, Oakes T, Bardos J, Andrews JS, Rettiganti M, Zhou C, et al. Post-hoc outcomes from a Phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study of galcanezumab in patients with episodic cluster headache. *Cephalalgia* 2019; 39: 60.
73. Dodick DW, Goadsby PJ, Lucas C, Jensen R, Bardos JN, Martinez J, et al. Phase 3 Randomized Trial of Galcanezumab in Chronic Cluster Headache: Double-Blind Treatment. *Cephalalgia* 2019; 39: 46–7.
74. Lanteri-Minet M, Kalidas K, Oakes TM, Bardos JN, Zhou C, Wenzel R, et al. Acute and preventive treatment use in a phase 3 randomized trial of galcanezumab in chronic cluster headache. *Cephalalgia* 2019; 39:58.
75. Cohen-Barak O, Weiss S, Rasamoeliso M, Faulhaber N, Yeung PP, Loupe PS, et al. A phase 1 study to assess the pharmacokinetics, safety, and tolerability of fremanezumab doses (225 mg, 675 mg and 900 mg) in Japanese and Caucasian healthy subjects. *Cephalalgia* 2018; 38(13): 1960–71.
76. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02964338>. [Dostop 25. 9. 2021]
77. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761063s003lbl.pdf. [Dostop 25. 9. 2021]
78. <https://www.aafp.org/afp/2020/0415/p502.html>. [Dostop 25. 9. 2021]
79. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/emgality-h-c-04648-x-0004-epar-refusal-public-assessment-report_en.pdf. [Dostop 25. 9. 2021]



ODZIVI ZADNJEGA MOŽGANSKEGA POVIRJA NA CGRP PRI MIGRENI

RESPONSES TO CGRP IN THE TERRITORY OF THE POSTERIOR CEREBRAL ARTERY IN MIGRAINE

Darja Visočnik

POVZETEK

Migrenska avra je lahko povezana z glavobolom ali pa se pojavi brez glavobola, kar kaže na neodvisen mehanizem za avro in za migrenski glavobol. Vloga CGRP pri migrenskem glavobolu je dobro uveljavljena, vendar povezava med CGRP in avro še vedno ni pojasnjena. Eksogeni CGRP lahko povzroči glavobol CGRP in migrensko avro pri bolnikih z migreno. Rezultati naše nedavne študije kažejo na razlike v žilnem odzivu na stimulacijo CGRP med migreno brez avre in migreno z avro. Zato smo predpostavili, da je odgovor zadnjega možganskega povirja pri migreni z avro na CGRP večji kot pri migreni brez avre ter da ima stimulacija s CGRP različne učinke na sprednje in zadnje možgansko povirje pri migreni z avro in migreni brez avre.

S transkranijskim Dopplerjem smo proučevali hemodinamske učinke 20-minutne intravenske infuzije CGRP (1,5 mcg/min) na hitrost pretoka v srednji možganski arteriji in v zadnji možganski arteriji pri 20 bolnikih z migreno in 20 zdravih preiskovancih. Učinke CGRP smo analizirali tudi ločeno za skupino bolnikov z migreno z avro in skupino bolnikov z migreno brez avre.

Ugotovili smo pomemben vpliv migrene na vazodilatacijski odgovor sprednjega in zadnjega možganskega krvnega obtoka. Migrena z avro je bila značilno povezana s spremembami sprednjega in zadnjega možganskega obtoka, migrena brez avre pa je bila signifikantno povezana le s spremembami v sprednjem obtoku. Poleg tega smo ugotovili pomemben vpliv MA na VR PCA.

Rezultati nakazujejo, da je zadnje možgansko povirje pri migreni z avro bolj izpostavljeno trigeminovaskularni senzibilizaciji.

Ključne besede: CGRP, migrena, trigeminovaskularni sistem, zadnje možgansko povirje

SUMMARY

Migraine aura can be associated with a headache or occur without a headache, suggesting an independent mechanism for aura and migraine headache. The role of CGRP in migraine headache is well established, but the link between CGRP and aura is still unclear. Exogenous CGRP can cause CGRP headache and migraine aura in patients with migraine. The results of our recent study show differences in the vascular response to CGRP stimulation between migraine

with and without aura. Therefore, we hypothesised that the response to CGRP in the territory of the posterior cerebral artery is greater in migraine with aura than in migraine without aura, and that CGRP stimulation has different effects on the territory of the anterior and posterior cerebral artery in migraine with aura and without aura.

A transcranial Doppler was used to study the haemodynamic effects of a 20-minute intravenous infusion of CGRP (1.5 mcg/min) on flow rate in the middle cerebral artery and the posterior cerebral artery in 20 migraine patients and 20 healthy subjects. The effects of CGRP were also analysed separately for the migraine group with aura and the migraine group without aura.

We found a significant effect of migraine on the vasodilatory response of the anterior and posterior cerebral circulation. Migraine with aura was significantly associated with changes in the anterior and posterior cerebral circulation, while migraine without aura was significantly associated only with changes in the anterior cerebral circulation. In addition, we found a significant effect of MA on VR PCA.

The results suggest that the territory of the posterior cerebral artery is more vulnerable to trigeminovascular sensitisation in migraine with aura.

Key words: CGRP, migraine, territory of the posterior cerebral artery, trigeminovascular system

UVOD

Migrena z avro je vrsta migrene, za katero je značilno, da avri sledi glavobol. Poznamo pa tudi migrensko avro brez glavobola. Gre za avro, ki ji ne sledi glavobol. Ti dve različni vrsti migrene kažeta na med seboj neodvisna mehanizma za fazo avre in za fazo migrenskega glavobola. Po najnovejših spoznanjih je avra posledica razširjajoče se kortikalne depresije (CSD), glavobola nevrogenega vnetja (1, 2). Vloga CGRP pri migrenskem glavobolu je znana, povezuje med CGRP in avro pa ni pojasnjena. Znano je, da pri nekaterih bolnikih z migreno infuzija CGRP sproži migrensko avro in da zdravljenje z gepanti omili simptome avre (3). Zato je pomembno natančneje raziskati vlogo CGRP kot povezovalne molekule med avro in migrenskim glavobolom. Nadalje je znano, da pri bolnikih z migreno infuzija CGRP povzroči glavobol. Poročali so tudi, da eksogeni CGRP povzroči migrensko avro, kar kaže na vzročno povezanost avre in CGRP (4, 5). Do sedaj je ugotovljeno, da je migrenska avra povezana s CSD. Najnovejši znanstveni koncept povezuje CSD in trigeminalno aktivacijo, vendar ne pojasnjuje povezave med CGRP in avro (6). V prejšnjih študijah smo uporabili infuzijo CGRP za stimulacijo hemodinamskega odziva v sprednjem in zadnjem možganskem povirju (7, 8). V prvi študiji hemodinamskih odzivov nismo ločeno raziskovali migrene z avro (MA) in migrene brez avre

(MO). Rezultati naše nedavne študije pa kažejo na razlike v žilnih odzivih med MO in MA (8).

Do sedaj ni pojasnjeno, ali so pri MO in MA hemodinamski odzivi sprednje in zadnje možganske cirkulacije različni. Domnevali smo, da je obseg odziva zadnjega možganskega povirja na CGRP večji pri MA kot pri MO ter da ima stimulacija s CGRP različne učinke na sprednje in zadnje povirje pri MA in MO. Za potrditev teze smo primerjali hemodinamski odziv srednje možganske arterije (MCA) in zadnje možganske arterije (PCA) na infuzijo CGRP pri preiskovancih z migreno in zdravih ter analizirali razlike v hemodinamskih odzivih na CGRP sprednjega in zadnjega obtoka pri MA in MO.

PREISKOVANCI IN METODE

V naši raziskavi je sodelovalo dvajset zdravih udeležencev in dvajset bolnikov z migreno. V kontrolni skupini zdravih udeležencev je bilo 9 žensk in 11 moških. V skupini z migreno je bilo 15 žensk in 5 moških. Petnajst bolnikov z migreno (75 %) je imelo MO, 5 bolnikov (25 %) pa MA. V skupini MO je bilo 10 žensk (66,7 %) in 5 moških (33,3 %). V skupini MA je bilo pet žensk (100 %) in nobenega moškega. Kriteriji za vključitev so bili starost več kot 18 let, normalen somatski in nevrološki status ter odsotnost hemodinamsko pomembnih aterosklerotičnih sprememb v karotidnih in vertebralnih arterijah. Kriteriji za izključitev so bili zdravljenje s protitelesi proti CGRP, predhodne cerebrovaskularne, endokrine, ledvične ali jetrne bolezni, nenadzorovana hipertenzija, nosečnost in dojenje. Dovoljena sta bila vnos analgetikov in profilaktično zdravljenje proti migreni. Udeleženci najmanj 12 ur pred začetkom meritev niso kadili oz. uživali kave, čaja ali katere koli druge hrane ali pijače, ki vsebuje kofein. Preiskovanci so dobili pisna pojasnila o eksperimentalnem postopku in bili obveščeni, da lahko kadar koli odstopijo od študije. Vsi so dali pisno soglasje za sodelovanje. Raziskavo je odobrila Komisija RS za medicinsko etiko.

Srednje hitrosti pretoka v MCA (vm MCA) in srednje hitrosti pretoka v PCA (vm PCA) smo merili s transkranialno doplersko (TCD) sonografijo z ultrazvočnimi sondami 2 MHz. Med celotnim poskusom smo z neinvazivno pletizmografijo nenehno merili srednji krvni tlak (MAP) in srčni utrip (HR). Koncentracija CO₂ v izdihanem zraku (Et-CO₂) je bila merjena z infrardečim kapnografom. Vse spremenljivke smo zabeležili na isti časovni skali, kar nam je omogočilo primerjavo signalov in izvajanje korelacije med njimi. Poskus je trajal 40 minut. Sestavljen je bil iz 10-minutnega izhodiščnega obdobja, 20-minutnega obdobja, med katerim je bila dana intravenska infuzija eksogenega CGRP (humani α CGRP, Calbiochem, Merck4Biosciences, Darmstadt, Nemčija) v odmerku 1,5 mcg/min, in 10-minutnega obdobja po koncu uporabe CGRP.

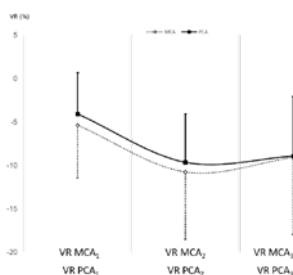
Nadalje smo določili povprečne vrednosti vseh parametrov (vm MCA in vm PCA, MAP, HR in Et-CO₂) v 5-minutnih intervalih. T₀ je predstavljal interval v zadnjem delu osnovnega obdobja (5–10 min poskusa), T₁ je bil 5-minutni

interval v prvem delu infuzije CGRP (15–20 min poskusa), T2 je predstavljal 5-minutni interval v zadnjem delu infuzije CGRP (25–30 min poskusa), T3 pa je bil 5-minutni interval v zadnjem delu poskusa po koncu infuzije CGRP (35–40 min poskusa). Za merilne točke smo uporabili intervale T0, T1, T2 in T3. V naslednjem koraku smo izračunali vazodilatacijske odgovore vm MCA (VR MCA), in sicer kot razlike med vm MCA pri T0 in vm MCA pri T1, T2 in T3. VR MCA 1 je predstavljal razliko vm MCA med vm MCA v točkah T1–T0, VR MCA 2 med vm MCA v točkah T2–T0 in VR MCA 3 med vm MCA v točkah T3–T0. Na enak način smo določili vazodilatacijske odgovore vm PCA (VR PCA) 1–3.

Za statistično analizo smo uporabili IBM SPSS (verzija 21, SPSS Inc.). Za preverjanje pomembnosti razlik med odvisnimi in neodvisnimi spremenljivkami smo uporabili parni t-test in Studentov t-test za preverjanje razlik med frekvencami pa test hi-kvadrat. Za preverjanje korelacije med spremenljivkami sta bili uporabljeni linearna in logistična regresija. Testirali smo normalno porazdelitev variabilnosti in vse spremenljivke so imele vrednosti Shapiro-Wilkovega testa večje od 0,05. Rezultati statističnih testov so bili statistično značilni, če je $p < 0,05$.

REZULTATI

Hemodinamski odgovori na CGRP, VR MCA in VR PCA za vse preiskovance, zdrave in z migreno skupaj, so predstavljeni na sliki 1. Statistično pomembne so bile razlike med VR MCA1 in VR MCA2 ($p < 0,001$), VR MCA1 in VR MCA3 ($p = 0,002$) ter med VR PCA1 in VR PCA2 ($p < 0,001$) ter VR PCA1 in VR PCA3 ($p < 0,001$). Analiza drugih odgovorov ni pokazala pomembnih razlik med njimi.



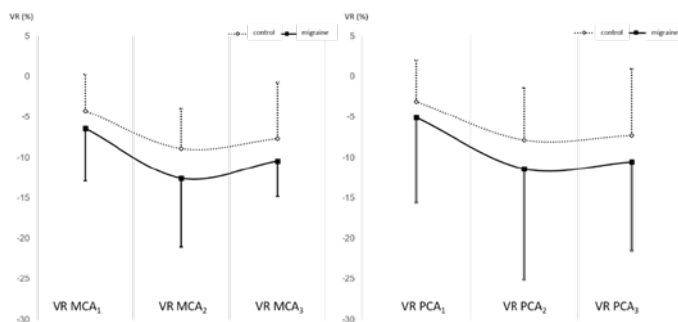
Slika 1. VR MCA in VR PCA za vse preiskovance, zdrave in z migreno

Nadalje smo analizirali VR MCA in VR PCA posebej za skupino z migreno in kontrolno skupino (slika 2). Ugotovili smo, da se pri zdravih vazodilatacijska odgovora sprednje in zadnje možganske cirkulacije bistveno ne razlikujeta. Tudi pri osebah z migreno ni bilo pomembne razlike v povprečnem vazodilatacijskem odzivu med sprednjo in zadnjo cirkulacijo. T-test je pokazal znatno večji VR MCA 2 za migreno ($p = 0,036$) v primerjavi s kontrolami. Linearna regresija je pokazala pomembno povezavo med migreno in VR MCA

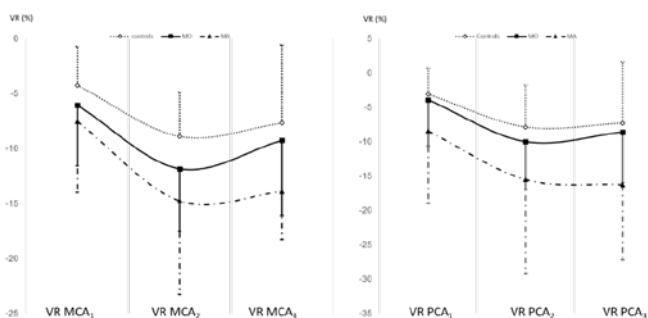
($B = 4,249$, $SE = 1,023$, $r = 0,363$, $p < 0,001$) ter med migreno in VR PCA ($B = 3,634$, $SE = 1,461$, $r = 0,227$, $p = 0,014$).

Nadalje smo primerjali VR MCA in VR PCA ločeno za skupini MO in MA s kontrolno skupino (slika 3). Linearna regresija je pokazala mejno pomembno povezavo med MO in VR MCA ($B = 2,112$, $SE = 1,154$, $r = 0,177$, $p = 0,070$). Povezave med MO in VM PCA nismo potrdili. Analiza VR MCA in VR PCA skupine MA je pokazala pomembno povezavo med MA in VR MCA ($B = 2,558$, $SE = 0,880$, $r = 0,275$, $p = 0,005$) ter med MA in VR PCA ($B = 7,565$, $SE = 2,368$, $r = 0,359$, $p = 0,002$).

Analiza vpliva MA na VR MCA in VR PCA v skupini z migreno ni potrdila pomembnega vpliva MA na VR MCA ($B = 3,010$, $SE = 1,947$, $r = 0,199$, $p = 0,128$). Ugotovili pa smo pomemben vpliv MA na VR PCA ($B = 5,901$, $SE = 2,546$, $r = 0,291$, $p = 0,024$).



Slika 2. VR MCA in VR PCA za skupino z migreno in kontrolno skupino



Slika 3. VR MCA in VR PCA za MO in MA v primerjavi s kontrolno skupino

RAZPRAVA

Raziskava je pokazala pomemben vpliv migrene na VR MCA in VR PCA. Pri bolnikih z migreno smo ugotovili pomembno povezavo med MO in VR MCA. Potrdili smo tudi povezanost med MA in VR MCA ter med MA in VR PCA.

Ugotovitev naše raziskave kažejo na povečano reaktivnost možganske cirkulacije CGRP pri migreni. CGRP lahko povzroči vazodilatacijo z mehanizmoma, odvisnim ali neodvisnim od endotelija. Glede na humani model migrene je CGRP močan vazodilatator (9). CGRP neposredno stimulira adenilat ciklazo v gladkih mišičnih celicah in sproži proizvodnjo cAMP. Temu sledi aktivacija protein kinaze A in odpiranje kalijevih kanalov, občutljivih na ATP, kar posledično, kar posledično izzove vazodilatacijo. Za vazodilatacijo, odvisno od endotelija, je pomembna molekula dušikov oksid (NO) (10). Nitroglicerina (GTN) pri bolnikih z migreno pogosto povzroči migreni podoben glavobol (11). Aktivacija receptorja CGRP na endotelijskih celicah stimulira proizvodnjo NO preko fosforilacije sintaze dušikovega oksida (NOS) (12). Intravenski CGRP aktivira trigeminalni ganglij, ki je dostopen molekuli CGRP, saj je brez krvno-možganske pregrade (13). Aktivacija trigeminalnega ganglija poveča aktivnost CGRP v perivaskularnih živcih. VR MCA in VR PCA se tako lahko izzoveta na NO odvisen in NO neodvisen način. Nekateri avtorji menijo, da lahko CGRP in NO medsebojno okrepi aktivnost v celotnem trigeminovaskularnem sistemu (TVS), pri čemer delujeta na perifernem nevrovaskularnem vmesniku znotraj TVS (14). Rezultate si lahko razlagamo kot stanje senzibilizacije TVS. Povečani odgovori možganskega žilja oz. vazodilatacije pa so lahko epifenomen nevronske aktivnosti.

Analiza žilnih odgovorov za MA in MO je pokazala povezavo MA z VR MCA in VR PCA. Povezanost MO in VR MCA je izkazala mejne vrednosti. Rezultati bi lahko odražali povečan odziv TVS na CGRP pri MA. Razlike med MA in MO niso popolnoma pojasnjene. Glavna klinična značilnost, ki se razlikuje med obema kliničnima entitetama, je odsotnost oz. prisotnost avre. Z migrensko avro je kot začetni dogodek sprejeta CSD. Funkcionalne slikovne preiskave nakazujejo, da je pri MA v primerjavi z MO povečana aktivnosti oz. aktivacija možganov (15). Pri MA je ugotovljena povečana vzdražljivost možganov. Poleg tega je bilo dokazano, da je CSD tesno povezan s sproščanjem CGRP (16). Vendar ni popolnoma jasno, ali je CGRP vključen v CSD. Ugotovljeno je bilo, da se med CSD CGRP sprošča iz možganske skorje. Možno je, da je sproščanje CGRP v sklopu CSD kompenzacijski odgovor na hipoperfuzijo in da je migrenski glavobol stranski učinek tega kompenzacijskega mehanizma. S tega vidika naši rezultati kažejo na bolj izrazito aktivnost TVS, povzročeno z eksogenim CGRP zaradi bolj inherentnega odziva TVS pri MA.

Naša študija je pokazala povezanost MA z VR PCA. Ta ugotovitev je smiselna, ker je vidna avra povezana s strukturami, ki pripadajo zadnjemu možganskemu obtoku, kot je okcipitalni reženj. Poleg tega migrena predstavlja povečano tveganje za tihe infarktne lezije v zadnjem možganskem obtoku, ki so verjetnejše pri MA v primerjavi z MO ali kontrolami (17). Povezanost MA z VR PCA kaže na učinke CGRP v zadnjem krvnem obtoku, kar je lahko predvsem posledica genetskih značilnosti ali sekundarno zaradi kompenzacijske vloge CGRP. Intenzivnejše stimulacije CGRP zadnje cirkulacije so lahko posledica kombinacije nevrogenega vnetja žilne stene in posledično hipoperfuzije, kar razloži infarktu podobne lezije. Dodatno so Perko in sod. ugotovili nižjo

cerebrovaskularno reaktivnost na L-arginin v PCA pri migreni (18), kar kaže na hipofunkcijo endotelija v posteriornem krvnem obtoku. Vendar pa razlik med MA in MO niso proučili. Učinek CGRP na cerebralno cirkulacijo naj bi bil endotelijsko neodvisen. Po drugi strani je endotelij možganskih žil vir NO v gladkih mišičnih celicah žilne stene in je pomemben za vazodilatacijski učinek CGRP. Zato je lahko povečan VR PCA v MA posledica hiperodzivnosti TVS in endogenega sproščanja CGRP zaradi kompenzacije primanjkljaja endotelijskega NO. To podpira prejšnje ugotovitve o povečani cerebrovaskularni reaktivnosti CO₂ v interiktalnem obdobju pri MA v primerjavi z MO (19).

Omejitvi raziskave sta majhno število udeležencev in pomanjkanje podatkov o koncentraciji CGRP v krvi pri preiskovancih, ki bi lahko bili v pomoč pri interpretaciji podatkov.

ZAKLJUČEK

Raziskava je pokazala, da gre pri migreni lahko za senzibilizacijo možganov. Zdi se, da je pri MA posteriorna cirkulacija bolj izpostavljena senzibilizaciji TVS. Za proučevanje razlik, ki jih povzroča CGRP pri MA in MO, so potrebne nadaljnje študije. Odprto ostaja tudi vprašanje vpliva CGRP na zadnji možganski obtok še zlasti pri MA.

LITERATURA

1. Lauritzen M. Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory. *Brain*. 1994; 117:199–210. doi: 10.1093/brain/117.1.199.
2. Ramachandran R. Neurogenic inflammation and its role in migraine. *Semin Immunopathol*. 2018; 40:301–314. doi: 10.1007/s00281-018-0676-y.
3. Negro A, Martelletti P. Gepants for the treatment of migraine. *Expert Opin Investig Drugs*. 2019; 28: 555–567. doi: 10.1080/13543784.2019.1618830.
4. Hansen JM, Hauge AW, Olesen J, Ashina M. Calcitonin gene-related peptide triggers migraine-like attacks in patients with migraine with aura. *Cephalalgia*. 2010; 30: 1179–86.
5. Asghar MS, Hansen AE, Amin FM in sod. Evidence for a vascular factor in migraine. *Ann Neurol*. 2011; 69: 635–645.
6. Fraser CL, Hepschke JL, Jenkins B, Prasad S. Migraine Aura: Pathophysiology, mimics, and treatment options. *Semin Neurol*. 2019; 39: 739–748. doi: 10.1055/s-0039-1700525.
7. Visočnik D, Žvan B, Zaletel M, Zupan M. αCGRP-induced changes in cerebral and systemic circulation; a TCD study. *Front Neurol*. 2020; 11: 578103. doi: 10.3389/fneur.2020.578103.
8. Zupan M, Zaletel M, Visočnik D, Žvan B. Calcitonin gene-related peptide-induced hemodynamic changes in migraine with and without aura. *Acta Neurol Scand*. 2021;144: 616–622. doi: 10.1111/ane.13495.
9. Ashina M, Hansen JM, Á Dunga BO, Olesen J. Human models of migraine - short-term pain for long-term gain. *Nat Rev Neurol*. 2017;13: 713–724.

10. Kokkoris S, Andrews P, Webb DJ. Role of calcitonin gene-related peptide in cerebral vasospasm, and as a therapeutic approach to subarachnoid hemorrhage. *Front Endocrinol.* 2012; 3: 135.
11. Olesen J. The role of nitric oxide (NO) in migraine, tension-type headache and cluster headache. *Pharmacol Ther.* 2008; 120: 157–71.
12. Russell FA, King R, Smillie SJ, Kodji X, Brain SD. Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev.* 2014; 94: 1099–142.
13. Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, Krause DN. CGRP as the target of new migraine therapies - successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol.* 2018; 14: 338–350.
14. Iyengar S, Johnson KW, Ossipov MH, Aurora SK. CGRP and the Trigeminal System in Migraine. *Headache.* 2019; 59: 659–681.
15. Kincses ZT, Veréb D, Faragó P in sod. Are migraine with and without aura really different entities? *Front Neurol.* 2019; 10: 982.
16. Tozzi A, de Iure A, Di Filippo M in sod. Critical role of calcitonin gene-related peptide receptors in cortical spreading depression. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012 109: 18985–90. doi: 10.1073/pnas.1215435109.
17. Kruit MC, Launer LJ, Ferrari MD, van Buchem MA. Infarcts in the posterior circulation territory in migraine. The population-based MRI CAMERA study. *Brain.* 2005; 128: 2068–77.
18. Perko D, Pretnar-Oblak J, Sabovič M, Zvan B, Zaletel M. Cerebrovascular reactivity to l-arginine in the anterior and posterior cerebral circulation in migraine patients. *Acta Neurol Scand.* 2011; 124: 269–74.
19. Fiermonte G, Pierelli F, Pauri F in sod. Cerebrovascular CO2 reactivity in migraine with aura and without aura. A transcranial Doppler study. *Acta Neurol Scand.* 1995; 92: 166–9.



ALI LAHKO Z ZDRAVLJENJEM MOTENJ SPANJA IZBOLJŠAMO MIGRENO?

CAN MIGRAINE BE IMPROVED BY TREATING SLEEP DISORDERS?

Leja Dolenc Grošelj

POVZETEK

Migrena in motnje spanja so pogoste kronične in obremenjujoče bolezni z visoko razširjenostjo v splošni populaciji. Študije so pokazale, da je kakovost spanja pri bolnikih z migreno slabša kot pri osebah brez migrene ter da je slaba kakovost spanja povezana z večjim številom migrenskih napadov in kronično migreno. Po drugi strani pa preventivna terapija kronične migrene izboljša spanje teh bolnikov. Poleg nespečnosti, ki je najpogostejša motnja spanja pri bolnikih z migreno, je treba vedno pomisliti tudi na druge motnje spanja, kot so: motnje dihanja v spanju, motnje gibanja v spanju (predvsem sindrom nemirnih nog, centralne hipersomnije (npr. narkolepsija), motnje cirkadianih ritmov in parasomnije. Diagnostika in zdravljenje pridruženih motenj spanja pri bolnikih z migreno sta pomembna, saj ne le izboljša kakovost nočnega spanja, ampak tudi zmanjša pogostost in jakost migrenskih napadov.

Ključne besede: migrena, motnje dihanja v spanju, motnje spanja, nespečnost, sindrom nemirnih nog

SUMMARY

Migraine and sleep disorders are common and often burdensome chronic conditions with a high prevalence in the general population. Studies have shown that patients with migraine have worse quality sleep than people who do not have migraine, and that poor sleep quality is associated with increased frequency of attacks and chronification of migraines. On the other hand, preventive migraine treatments improve the quality of sleep in these patients. In addition to insomnia, which is the most common sleep disorder in migraine patients, other sleep disorders should always be considered, such as sleep-related breathing disorders, sleep-related movement disorders (especially restless legs syndrome), central disorders of hypersomnolence (as narcolepsy), circadian rhythm sleep-wake disorders and parasomnias. Diagnosis and treatment of comorbid sleep disorders should be considered in the management of migraine patients, since an improvement in sleep is expected to also determine a reduction in headache frequency, severity and chronification.

Key words: insomnia, migraine, sleep disorders, sleep-related breathing disorders, restless legs syndrome.

UVOD

Migrena in motnje spanja so pogoste kronične in obremenjujoče bolezni z visoko razširjenostjo v splošni populaciji. Bolniki z migreno pogosto navajajo motnje spanja, zato so bile opravljene različne študije, ki so pokazale, da je kakovost spanja pri bolnikih z migreno slabša kot pri osebah brez migrene ter da je slaba kakovost spanja povezana z večjim številom migrenskih napadov in kronično migreno (1–6). Po drugi strani pa preventivna terapija kronične migrene izboljša spanje teh bolnikov (3–6). Poleg nespečnosti, ki je najpogostejša motnja spanja pri bolnikih z migreno, je treba vedno pomisliti tudi na druge motnje spanja, kot so: motnje dihanja v spanju, motnje gibanja v spanju (predvsem sindrom nemirnih nog, centralne hipersomnije (npr. narkolepsija), motnje cirkadianih ritmov in parasomnije (1). Vpletenost istih možganskih struktur (diencefalon in možgansko deblo) ter substanc na molekularnem nivoju (orexin, melatonin, serotonin, dopamin in druge) v mehanizmu nastanka migrene in motenj spanja je najverjetneje vzrok za njihovo sočasno pojavljanje (7).

V preglednem prispevku bodo predstavljene najpogostejše motnje spanja, ki se pojavljajo pri odraslih bolnikih z migreno. Diagnostika in zdravljenje pridruženih motenj spanja pri bolnikih z migreno sta pomembna, saj ne le izboljša kakovost nočnega spanja, ampak tudi zmanjša pogostost in jakost migrenskih napadov.

MIGRENSKI GLAVOBOLI IN PORUŠENO SPANJE

Bolniki z migreno navajajo različne simptome slabega spanja. Ponavadi opisujejo dolgo usnavanje, pogostna nočna prebujanja, jutranjo utrujenost in povečano dnevno zaspanost (8). Objektivne poligrafske raziskave o spanju teh bolnikov so razkrile dolgo latenco usnavanja, slabo učinkovito spanje, povečan delež plitkega in zmanjšan delež globokega spanja, pogostejše prehode med posameznimi fazami spanja, prisotno aktivnost alfa med globokim spanjem in povečano število prebujanj (1, 8). Poleg tega polisomnografija lahko odkrije sindrom nemirnih nog ter periodične gibe udov in motnje dihanja med spanjem, ki zgradbo spanja in dožemanje bolečine še poslabšajo (6, 7).

Migrenski glavoboli se lahko pojavljajo med spanjem in so vezani tako na globoko (3+4) kot na REM-spanje (1). Migrenski napadi v otroštvu so pogosto vezani na motnje spanja, kot so različne parasomnije: somnambulizem, nočni strahovi in nočna enureza (1, 4, 5). Podaljšana perioda nočnega spanja je rizični dejavnik za sprožitev nočnih strahov in somnambulizma, tako kot je podaljšano spanje lahko sprožilni faktor za migreno v vseh življenjskih obdobjih. Približno 50 % migrenskih napadov se zgodi med 4. uro zjutraj in 9. uro dopoldne (2–6).

Pri bolnikih s kronično migreno opisujejo različne hormonske spremembe, kot so: zvišana nočna koncentracija kortizola, zakasnitev in znižana raven izločanja

melatonina, kar govori v korist cirkadianemu vplivu na migreno. Upoštevanje navodil higiene spanja je zato eden izmed preventivnih ukrepov pri bolnikih z migreno (1–6).

DIAGNOZA IN DIAGNOSTIKA PRIDRUŽENE MOTNJE SPANJA

Pri bolnikih z migreno in pridruženimi motnjami spanja je treba najprej opredeliti, ali gre za primarno motnjo spanja (nespečnost, motnjo dihanja med spanjem s posledičnimi jutranjimi glavoboli, sindrom nemirnih nog, periodične gibe udov med spanjem, motnje cirkadianih ritmov) oziroma ali je motnja spanja sekundarna in vezana na migrenske glavobole ter se pojavlja sočasno z glavobolom. V primeru primarnih motenj spanja je indicirana nadaljnja obravnava v Centru za motnje spanja, kjer se na podlagi usmerjenega pregleda odločimo za nadaljnje diagnostične preiskave, kot so: polisomnografija, poligrafija ali aktimetrija.

Nespečnost

Najpogostejša motnja spanja, o kateri tožijo bolniki z migreno, je nespečnost. Kronična nespečnost ima več oblik. Natančno so oblike nespečnosti opredeljene v Mednarodni klasifikaciji motenj spanja (1), najpogostejša med njimi pa je psihofiziološka nespečnost. Za kronično obliko nespečnosti trpi do 20 %, medtem ko akutno obliko nespečnosti vsaj enkrat v življenju doživi do 30 % odraslih. Pogostost nespečnosti narašča po 65. letu starosti. O nespečnosti ženske tožijo pogosteje kot moški. Bolniki, ki tožijo o nespečnosti, največkrat povedo, da težko zaspijo in da manj spi. Opisujejo dolga nočna prebujanja in slabo kakovost spanja. Če ob tem čez dan nimajo težav, njihova nočna nespečnost ni pomembna in ne potrebuje obravnave. Dnevni simptomi obsegajo utrujenost, razdražljivost, kognitivni upad. Zaradi nespečnosti imajo ljudje težave na delovnem mestu in v družbi nasploh. Nekateri opisujejo tudi telesne posledice slabega spanja, kot so mišična napetost, glavoboli, prebavne težave. Nespečnost hujše oblike je lahko vzrok za nezgode na delovnem mestu in v prometu. Vedno je treba izključiti, da nespečnost ni posledica uporabe ali zlorabe zdravil ali drugih substanc (1, 9, 10).

Nespečnost je rizični dejavnik za migreno, po drugi strani pa prekinjeno in slabo spanje poveča možnost za nastanek migrene. Zdravljenje pridružene nespečnosti je zato pomembno, smiselna je uporaba zdravil, ki delujejo na obe bolezenski stanji; npr. amitriptilina. Vedno pa je prva terapija izbora nefarmakološka terapija nespečnosti (6, 11), kot je upoštevanje navodil higiene budnosti in spanja (tabela 1).

Tabela 1. Navodila higiene budnosti in spanja (11)

1) Spite samo toliko, kolikor potrebujete, da se naslednji dan počutite spočiti.
2) Vseh 7 dni v tednu vstajajte ob isti uri.
3) Bodite športno aktivni.
4) Spalnica naj bo udobna in zavarovana pred svetlobo in hrupom.
5) Za dobro spanje je pomembna primerna temperatura spalnega prostora.
6) Imejte redne obroke hrane in ne pojedite spat lačni.
7) Zvečer ne pijte veliko.
8) Iz prehrane izločite vse izdelke, ki vsebujejo kofein.
9) Izogibajte se pitju alkoholnih pijač, predvsem v večernem času.
10) Kajenje lahko moti spanje.
11) Ne nosite problemov s seboj v posteljo.
12) Ob daljših nočnih prebujanjih si ne prizadevajte, da bi ponovno zaspali.
13) Budilko postavite pod posteljo ali jo obrnite tako, da ne boste videli, koliko kaže.
14) Podnevi ne spite.

MOTNJE DIHANJA V SPANJU

Zelo pogosta motnja spanja v splošni populaciji so motnje dihanja med spanjem. Najpogostejša motnja dihanja pri odraslih je sindrom obstruktivne nočne apneje (OSA), ki ga imajo 4 % moških in 2 % žensk v starosti med 30 in 60 let (1). Motnje dihanja med spanjem povzročajo prekinjeno nočno spanje, pomanjkanje kisika vodi v hiperkapijo, katere posledica je jutranji glavobol. Motnje dihanja v spanju zato še poslabšajo migrenske glavobole (6, 12). Zato sta zgodnje odkrivanje in zdravljenje teh motenj dihanja s kontinuiranim pozitivnim tlakom med spanjem (*continuous positive air-pressure, CPAP*) pri bolnikih z migrenskimi glavoboli pomembna. Znaki OSA se pojavijo ponoči med spanjem, pa tudi podnevi v budnosti. Med spanjem so poglavitni glasno smrčanje, dušenje in hlastanje za zrakom, prenehanje dihanja ter nenormalna motorična aktivnost, posledica teh dogodkov pa je moteno in razdrobljeno nočno spanje. Bolniki ponavadi tožijo o neosvežujočem spancu, ki je pogosto prekinjen. Podnevi je najpogostejši simptom huda čezmerna dnevna zaspanost, ki se kaže z nehotenimi epizodami spanja, ko je pacient pasiven, pri hujši zaspanosti pa tudi, ko je aktiven, npr. med upravljanjem vozila. Pogost simptom OSA je tudi glavobol ob prebujanju, ki ponavadi izgine, ko oseba postane popolnoma aktivna. Najpogostejša vzroka jutranjih glavobolov ob motnjah dihanja med spanjem sta nočna in jutranja hipoksemija in hiperkapnija (1, 10).

Študije so pokazale, da zdravljenje motnje dihanja med spanjem z uporabo aparata s CPAP ponoči pomembno zmanjša migrenske glavobole (6).

Motnje gibanja, vezane na spanje

Med najpogostejše motnje gibanja v spanju uvrščamo sindrom nemirnih nog (SNN). Zanj je značilen neprijeten občutek v nogah, ki se ponavadi pojavlja pred spanjem in povzroča nezadržno željo po gibanju. Glavni lastnosti SNN sta delno ali popolno olajšanje simptomov po gibanju nog in povrnitev simptomov po prenehanju gibanja. Tipično se pojavi samo v mirovanju, zvečer pred spanjem, lahko pa tudi podnevi (npr. med vožnjo). Traja nekaj minut do nekaj ur, vendar tudi najbolj prizadeti bolniki ponoči spijo vsaj nekaj ur. Skoraj vsi bolniki imajo hkrati tudi periodične gibe udov v spanju. Pri periodičnih gibih udov v spanju (PGUS) gre za moteče nočne stereotipne gibe spodnjih, redkeje tudi zgornjih udov. Gibom je ponavadi pridruženo prebujanje ali jim sledi celo kratka budnost, vendar se bolniki praviloma ne zavedajo ne gibov ne prebujanja, tožijo pa, da jih spanec ne osveži in da so podnevi čezmerno zaspani. Ob hkratnem motenem nočnem spanju, jutranji utrujenosti oziroma posledični dnevni zaspanosti postavimo diagnozo sindrom periodičnih gibov udov v spanju. Njegova razširjenost prevalenca narašča s starostjo (34 % bolnikov, starejših od 60 let, 1–15 % bolnikov z nespečnostjo), pogostejši je pri ženskah. Bolniki s PGUS imajo skoraj vedno tudi znake SNN. PGUS lahko povzročijo (ali povečajo) razne bolezni, kot so kronična uremija ali druge presnovne bolezni. Tudi zdravila lahko slabšajo stanje (triciklični antidepresivi, inhibitorji MAO, prenehanje zdravljenja z antikonvulzivi, benzodiazepini). SNN in PGUS zdravimo z dopaminergičnimi agonisti v majhnih odmerkih, danih v večernem času.

Različne študije kažejo na povezavo med migrenskimi glavoboli in motnjami gibanja med spanjem. Raziskave priporočajo, da se pri bolnikih z migrenskimi glavoboli sistematično sprašuje o simptomih sindroma nemirnih nog in periodičnih gibih udov med spanjem ter uvede ustrezno terapijo. Po drugi strani pa je potrebna previdnost pri izbiri zdravil za migreno, saj lahko povzročijo ali poslabšajo sindrom nemirnih nog (13).

Motnje cirkadianih ritmov

Porušeni ritem budnosti in spanja v smislu motenega cirkadianega ritma je v odrasli dobi najpogostejše posledica izmenskega dela. Te osebe lahko tožijo za nespečnostjo, vendar je vedno treba povprašati po spanju in budnosti v 24 urah. Motnje cirkadianega spanja, ki se začnejo že v mladosti, so pogosto zakasnjena faza spanja s poznim prebujanjem ali motnja cirkadianega ritma zaradi porušenega ritma spanja in budnosti zaradi različnih dejavnikov iz okolja. Pri starejših osebah pa gre pogosto za prezgodnjo fazo uspanja z zgodnjim jutranjim prebujanjem, kar je posledica normalnega staranja in kar je treba ločiti od nespečnosti (1, 10).

Motnje cirkadianih ritmov pogosto poslabšajo migrenske glavobole. Zato se takrat, ko gre za posledice nočnega ali izmenskega dela, to pri osebah z migreno odsvetuje (6).

ZAKLJUČKI

Bolniki z migreno pogosto tožijo o motnjah spanja. Najpogostejša motnja spanja pri teh bolnikih je kronična nespečnost, lahko pa gre tudi za motnje dihanja v spanju, motorične dogodke v smislu sindroma nemirnih nog in periodičnih gibov nog ter cirkadiane motnje spanja. Ker motnje spanja poslabšajo migrenske glavobole, je smiselno usmerjeno iskanje pridruženih motenj spanja in njihovo ustrezno zdravljenje, ki bo izboljšalo tako motnjo spanja kot zmanjšalo pojavnost in intenzivnost migrenskih glavobolov.

LITERATURA

1. *International classification of sleep disorders: Diagnostic and coding manual. Diagnostic classification steering committee. 3rd ed. Thorpy MJ, (ed). Rochester, Minnesota: American Sleep Disorders Association, 2014.*
2. *Culebras A. Headache Disorders and Sleep. In Culebras A (ed): Sleep Disorders and neurological Diseases, New York Marcel-Dekker, 2000.*
3. *Paiva T, Farinha A, Martins A et al. Chronic headaches and sleep disorders. Arch Intern Med 1997;157:1701–5.*
4. *Aaltonen K, Hamalainen ML, Hoppu K. Migraine attacks and sleep in children. Cephalgia 2000; 20: 580–4.*
5. *Brunni O, Galli F, Guidetti V. Sleep hygiene and migraine in children and adolescents. Cephalgia 1999; 19:57–9.*
6. *Tiseo C, Vacca A, Felbush A et al. Migraine and sleep disorders: a systematic review. The Journal of Headache and pain 2020; 21: 1–13.*
7. *Dodick DW, Eross EJ, Parish JM et al. CLinical, anatomical and physiologic relationship between sleep and headache. Headache 2003; 43:282–92.*
8. *Moldofsky H. Sleep and pain: clinical review. Sleep Med Rev, 2001; 5: 387–98.*
9. *Cunnington D, Junge MF, Fernando AT. Insomnia: prevalence, consequences and effective treatment. Med J Aust 2013; 199 (8): 536–40.*
10. *Malow BA. Approach to the patient with disordered sleep. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. Principles and practice of sleep medicine. Philadelphia: Saunders; 2011; 641–6.*
11. *Štukovnik V, Dolenc-Grošelj L. Nefarmakološki pristopi pri obravnavi kronične nespečnosti, Zdravniški vestnik, maj 2013, 316–25.*
12. *Cho ER, Kim H, Seo HS, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for silent cerebral infarction. J Sleep Res. 2013 Aug; 22(4):452–8.*
13. *Dauvilliers Y, Winkelmann J. Restless legs syndrome: update on pathogenesis. Curr Opin Pulm Med 2013; 19: 594–600.*



CAN LIFESTYLE CHANGES REDUCE DISABILITY DUE TO MIGRAINE?

ALI LAHKO SPREMEMBE ŽIVLJENJSKEGA SLOGA ZMANJSAJO ONESPOSABLJENOST ZARADI MIGRENE?

Vida Demarin, Sandra Morović

SUMMARY

Migraine ranks in the top 20 of the world's most disabling medical illnesses. According to the Global Burden Of Diseases 2015 study, migraine is the third leading cause of disability in people under 50 years of age. Among primary headaches, migraine is the oldest and most commonly benign, pulsating, recurrent headache on one side of the head. Precipitating factors for migraine have been closely studied and proven to have an influence on migraine and its sufferers. These factors are primarily diet, stress, fatigue, lifestyle, hormones, weather, and genetic factors. Due to such influence on primary headaches and positive study results recommendations are being formed to help prevent and treat headache disorders. Migraine attacks occur in different patterns, from once or twice a year to several attacks per month or even week, thus having an important impact on quality of life. Modification of several lifestyle factors can have a positive effect on reducing migraine suffering.

Key words: diet, disability, lifestyle changes, migraine, physical activity, quality of life, smoking, stress.

POVZETEK

Migrena je med 20 najbolj onesposablajočimi boleznimi na svetu. Po podatkih študije Globalno breme bolezni 2015 je migrena tretji najpogostejši vzrok za onesposobljenost pri ljudeh, mlajših od 50 let. Med primarnimi glavoboli je migrena najstarejši in najpogostejši benigni, pulzirajoči, ponavljajoči se glavobol na eni strani glave. Sprožilni dejavniki migrene so bili natančno proučeni in dokazano vplivajo na migreno in njene bolnike. Ti dejavniki so predvsem prehrana, stres, utrujenost, življenjski slog, hormoni, vreme in genetski dejavniki. Zaradi takšnega vpliva na primarne glavobole in pozitivnih rezultatov študij se oblikujejo priporočila za preprečevanje in zdravljenje glavobolov. Napadi migrene se pojavljajo različno pogosto, od enkrat ali dvakrat na leto do več napadov na mesec ali celo teden, kar pomembno vpliva na kakovost življenja. Sprememba več dejavnikov življenjskega sloga lahko omili trpljenje zaradi migrene.

Ključne besede: kajenje, kakovost življenja, migrena, onesposobljenost, prehrana, spremembe življenjskega sloga, stres, telesna dejavnost

INTRODUCTION

Migraine is a type of primary headache and is the third leading cause of disability in people under the age of 50 (1). People are not aware that they have a migraine but think that it is a headache caused by stress. Making an accurate diagnosis helps with proper treatment. Migraine is the longest known and most common benign, pulsating, recurrent headache, most commonly in one half of the head. Important factors for the development of all primary headaches, including migraines, are diet, stress, fatigue, lifestyle, hormones, and weather conditions, while some migraines also have a genetic cause. In addition to age, the frequency of migraines also depends on gender.

Women suffer from migraine and tension headaches more often than men. Headaches are more common in urban than in rural areas, or at least in the city, people are more likely to consult a doctor. They are more common in people who pursue indoor occupations, sit a lot, are exposed to psychological exertion, and have to concentrate a lot.

For some reason, migraine is the most talked about common type of headache, which is most likely the reason it is the most researched.

It usually occurs between the 20 and 40 years of age but can occur at any age. Migraine is three times more common in women than in men, which is most often associated with hormones. In children, it often remains unrecognized due to atypical symptoms. Until puberty, migraines are more common in boys than in girls, while in adulthood it is the other way around. In total, in the adult population suffering from migraine, as many as 75% of sufferers are women. Migraine attacks occur with varying frequency, from once to twice a year to several times monthly or even weekly. Migraines can also be chronic. Most people with migraines have attacks one to three times a month (2, 3).

Studies show that the probability of inheriting a migraine phenotype is 34 to 65%. This means that environmental factors are responsible for the remaining percentage (4). Environmental factors affect migraine in a positive or negative way. Furthermore, migraines can affect lifestyle or socioeconomic status. Given the symptoms experienced by a person with migraine (pain, nausea, vomiting, etc.), it is clear that migraine attacks disrupt the social component of life, and due to frequent absences from work, also the economic one. Together, a person's reduced functionality can lead to less social progress, which in turn greatly affects their lifestyle (5, 6).

On each person the number of factors has an impact on his/her life, and many of them can affect a migraine. In this article we will comment on the data related to the most frequently investigated lifestyle factors and their impact on quality of life and related disability.

EXERCISE

Exercise should definitely be included in the treatment and prevention of migraines. Many people avoid exercise because increased physical exertion can be a trigger for migraine headaches. However, some forms of exercise can be used to fight migraines. Experts recommend yoga or tai chi, as well as other exercises that unite the mind and body. Such exercise reduces stress, a known trigger of migraine (3). In patients with frequent migraine, prophylactic treatments are used. One treatment option can be aerobic exercise. The value of aerobic exercise as prophylactic treatment, however, needs to be determined. The association between migraine and physical exercise was investigated in a number of studies. In their systematic review, Amin and co-authors (7) found that although exercise can trigger migraine attacks, regular exercise may have a prophylactic effect on migraine frequency. This is most likely due to an altered migraine-triggering threshold in persons who exercise regularly. However, the required frequency and intensity of exercise is still an open question, which should be addressed in future studies to delineate an evidence-based exercise programme to prevent migraine in sufferers.

A systematic review and meta-analysis was performed to investigate the result of aerobic exercise on the number of migraine days, duration and pain intensity in patients with migraine (8). After screening three online databases (PubMed, Cochrane Library and Web of Science), using predefined in- and exclusion criteria, six studies were retained. Pooling of data was performed when possible. Significant reductions in the number of migraine days after aerobic exercise treatment were found with a mean reduction of 0.6 ± 0.3 migraine days/month. Other outcomes were too variable to pool due to the heterogeneity of outcome measurements. Unpooled data revealed small to moderate reductions in attack duration (20–27%) and pain intensity (20–54%) after aerobic exercise intervention. Various exercise intensities were applied. There is moderate quality evidence that in patients with migraine aerobic exercise therapy can decrease the number of migraine days. No conclusion for pain intensity or duration of attacks can be drawn. Effect sizes are small due to a lack of uniformity. For future studies, authors recommend standardized outcome measures and sufficiently intense training programmes.

The study aimed to evaluate the effects of exercise in migraine prevention in a randomized, controlled trial of adults with migraine exercising for 40 minutes three times a week compared to relaxation according to a recorded programme or daily topiramate use, which was slowly increased to the individual's highest tolerable dose (maximum 200 mg/day) (9). The treatment period lasted 3 months, and migraine status, quality of life, level of physical activity, and oxygen uptake were evaluated. The primary efficacy variable was the mean reduction of the frequency of migraine attacks during the final month of treatment compared with the baseline.

Ninety-one patients were randomized and included in the intention-to-treat analysis. The primary efficacy variable showed a mean reduction of 0.93 (95% confidence interval (CI) 0.31–1.54) attacks in the exercise group, 0.83 (95% CI 0.22–1.45) attacks in the relaxation group, and 0.97 (95% CI 0.36–1.58) attacks in the topiramate group. No significant difference was observed between the groups ($p=0.95$). In conclusion, the study showed that exercise may be an option for the prophylactic treatment of migraine in patients who do not benefit from or do not want to take daily medication.

DIET

The association of migraine and diet has been investigated in numerous studies, pointing to the importance of the individualized burden of different foods. There is limited high-quality randomized controlled trial data on diet patterns or diet-related triggers. A few small randomized controlled trials have assessed dietary interventions in preventing migraine attacks without strong results. Although many patients have already reported avoiding personal diet-related triggers in their migraine management, high-quality research is needed to confirm the effect of diet in people with migraine (10). Several recent systematic reviews confirmed the need for more high quality research (11, 12, 13).

In a randomized control trial intended to determine the effects of a low-fat plant-based diet intervention on migraine severity and frequency (14), the Patient's Global Impression of Change showed greater improvement in pain during the diet period ($p<0.001$) and these results suggest that a nutritional approach may be a useful part of migraine treatment, but that methodological issues necessitate further research.

In a case-control survey looking at the association between dietary acid load and the odds of migraine, the results of this large population-based observational study show that high dietary acid load intake had a positive association with the odds of migraine onset. Thus, as a strategy to reduce dietary acid load, restricting the intake of acidogenic foods (such as meat, grains, and sugar that are high in protein and phosphorous) and those low in alkaline precursors may be considered a suggestion for reducing the migraine odds. However, due to the preliminary nature of the current evidence, caution is advised when assessing the results. Thus, further investigation with a large sample size in cohort studies and well-designed clinical trials are required to identify the exact association between dietary acid load and migraine clinical features or even related health outcomes (15).

Under the challenging title To Eat or Not to Eat: A Review of the Relationship between Chocolate and Migraines, due to the small proportion of migraine patients who report chocolate as a trigger factor for migraine attack, the authors discuss this item. However, it may be difficult to distinguish between

migraine triggers and premonitory symptoms, as eating chocolate before attacks may be a result of food cravings. All provocative studies have failed to confirm that chocolate can trigger migraine attacks. There are many possible mechanisms through which chocolate can influence migraines, and the majority are beneficial rather than unfavourable. Although there is a link between chocolate and migraines, a larger prospective study based on electronic diaries should be performed to assess the connection. Based on this review of the current literature, there is insufficient evidence that chocolate is a migraine trigger; thus, doctors should not make implicit recommendations to migraine patients to avoid it (16).

SMOKING

Smoking and its relation to migraine has been investigated in many studies with different results. Data obtained in a study conducted among medical students suggest that smoking can be a precipitating factor for migraine attacks, as the prevalence of active smoking is one-third higher in migraineurs and as there seems to be a relationship between the number of cigarettes smoked and the development of migraine attacks (17),

A review published in *Headache* 2015 pointed out that conflicting data support the validity of patient-reported environmental tobacco exposure as a headache trigger. Prospective controlled studies are needed and meanwhile, because of numerous other negative health effects, decreased tobacco exposure should be recommended to headache patients of all ages in the hope of decreasing disability and improving functionality (18).

STRESS

People prone to stress are at increased risk of developing migraines. The link between stress and migraine is complex. In its recent conception, stress is viewed as a transactional process between an individual and his/her environment in which the individual makes a response to an internal or external constraint. Many studies show that 50 to 80% of patients report stress as a precipitating factor for their migraine headaches. Many authors have suggested that acute stress can provoke biological modifications lowering the threshold of the individual's susceptibility to a migraine attack. It has also been shown that the incidence of migraine is higher when stress scores are higher in the previous year. This suggests that as well as being a precipitating factor of crisis, stress could also be a precipitating factor of illness in susceptible individuals. Moreover, stress can trigger migraine chronification. This has been shown in many retrospective studies and in one prospective study. Hyperalgesia and central sensitivity to pain induced by chronic stress can partly explain this phenomenon. Here again, many studies conducted in huge samples from the general population are convincing. All that leads to

propose stress management therapies to migraineurs. Randomized control trials and meta-analyses have shown that relaxation therapies, biofeedback and stress management cognitive behavioural therapies are effective in migraine prophylaxis, above all in children. The use of these therapies is of particular interest in association with pharmacological treatments in patients with frequent crises. However, the majority of the studies have poor methodological standards. Nevertheless, stress management therapies are proposed as prophylactic treatment in the French recommendations for migraine management (19).

There are several ways in which stress may interact with migraine in those predisposed to migraine attacks. These interactions may result from biochemical changes related to the physiological stress response, e.g. the release of corticotrophin-releasing hormone, or from changes induced by the psychological response to stressors. Stress is the factor most often listed by migraine sufferers as a trigger for their attacks, but there is also evidence that stress can play a part in triggering migraine in those predisposed to the disorder, and may also contribute to migraine chronification (20).

Migraine attacks themselves can act as a stressor, thereby potentially leading to a vicious circle of increasing migraine frequency. Since the important factor in the stress–migraine interaction is likely the individual's responses to stressors, rather than the stressors themselves, the acquisition of effective stress management skills has the potential to reduce the impact of stressors on those with migraine (21). Migraine is frequently result of mal-adaptive behaviour being a sign of allostatic load (22).

In a cross-sectional study performed on 150 subjects, 106 women and 44 men, suffering from at least two migraine attacks a month it was found out that stress susceptibility, the overall most deviant trait, correlated strikingly with the current level of stress in both sexes. In women, stress susceptibility also correlated strongly with experiences of negative life events confirming previous research showing that stress is an important factor in migraine. Stress susceptibility, life events, and concomitant psychosomatic illnesses should be considered important when evaluating individuals with migraine, and gender aspects need to be taken into account (23).

Stress as a trigger for migraine attacks is present in nearly 70% of individuals (24). Changes in brain structure and functionality in migraine sufferers were thoroughly investigated by MRI, pointing out the importance of changes in the hippocampus (25, 26).

In order to ameliorate quality of life it is important to learn stress management techniques, such as the exercise already mentioned, but also other changes such as having a work-free weekend (2).

Mindfulness-based interventions (MBI) have potential as a non-pharmacological treatment for migraine, primarily through the development of flexible attentional capacity across sensory, cognitive, and emotional experiences. Mindfulness will not “cure” migraine; however, it may be an important tool as part of a comprehensive treatment approach to help patients “mindfully” engage in valued life activities (27, 28).

CONCLUSION

In trying to improve quality of life and reduce disability related to migraine, a number of lifestyle factors should be addressed. We have presented several of the factors that are more frequently present and investigated with more data. There are still some of them deserving our attention, i.e. sleep, obesity and BMI, alcohol consumption, weather and other environmental influences, which should be the focus of future research.

In summary, we would refer to the publication from the Cleveland Clinic: SEEDS for success: Lifestyle management in migraine (29).

Sleep: Standard sleep hygiene recommendations to maximize sleep quantity and quality.

Exercise: 30 to 60 minutes 3 to 5 times a week.

Eat: Regular healthy meals, adequate hydration, and low or stable caffeine intake.

Diary: Establish a baseline pattern, assess response to treatment, and monitor analgesia to improve accuracy of migraine diagnosis.

Stress: Cognitive behavioural therapy, mindfulness, relaxation, biofeedback, and provider-patient trust to minimize anxiety.

LITERATURE

1. Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T. *GBD 2015: migraine is the third cause of disability in under 50s*. Springer; 2016. p. 1-4.
2. Demarin V. *Pobijedimo migrenu i druge glavobolje*. Zagreb: Naklada Zadro; 2007.
3. Demarin V, Bašić Kes V. *Glavobolja i druga bolna stanja*. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
4. De Vries B, Frants RR, Ferrari MD, van den Maagdenberg AM. *Molecular genetics of migraine*. *Human genetics*. 2009;126(1):115-32.
5. Kowalska M, Prendecki M, Kozubski W, Lianeri M, Dorszewska J. *Molecular factors in migraine*. *Oncotarget*. 2016;7(31):50708.

6. Mulder EJ, Van Baal C, Gaist D, Kallela M, Kaprio J, Svensson DA, et al. Genetic and environmental influences on migraine: a twin study across six countries. *Twin Research and Human Genetics*. 2003;6(5):422-31.
7. Amin FM, Aristeidou S, Baraldi C, Czapinska-Ciepiela EK, Ariadni DD, Di Lenola D, et al. The association between migraine and physical exercise. *The journal of headache and pain*. 2018;19(1):1-9.
8. Lemmens J, De Pauw J, Van Soom T, Michiels S, Versijpt J, Van Breda E, 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. *The journal of headache and pain*. 2019;20(1):1-9.
9. Varkey E, Cider Å, Carlsson J, Linde M. Exercise as migraine prophylaxis: a randomized study using relaxation and topiramate as controls. *Cephalalgia*. 2011;31(14):1428-38.
10. Hindiyyeh NA, Zhang N, Farrar M, Banerjee P, Lombard L, Aurora SK. The role of diet and nutrition in migraine triggers and treatment: a systematic literature review. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2020;60(7):1300-16.
11. Razeghi Jahromi S, Ghorbani Z, Martelletti P, Lampl C, Togha M. Association of diet and headache. *The journal of Headache and Pain*. 2019;20(1):1-11
12. Gazerani P. Migraine and diet. *Nutrients*. 2020;12(6):1658.
13. Nazari F, Safavi M, Mahmudi M. Migraine and its relation with lifestyle in women. *Pain Practice*. 2010;10(3):228-34.
14. Bunner AE, Agarwal U, Gonzales JF, Valente F, Barnard ND. Nutrition intervention for migraine: a randomized crossover trial. *J Headache Pain*. 2014;15(1):69. Epub 20141023. doi: 10.1186/1129-2377-15-69. PubMed PMID: 25339342; PubMed Central PMCID: PMC4227630.
15. Mousavi M, Jahromi SR, Togha M, Ghorbani Z, Hekmatdoost A, Rafiee P, et al. The Association Between Dietary Acid Load and Odds of Migraine: A Case–Control Survey. *Neurology and therapy*. 2021;10(1):335-48.
16. Nowaczewska M, Wiciński M, Kaźmierczak W, Kaźmierczak H. To Eat or Not to eat: A Review of the Relationship between Chocolate and Migraines. *Nutrients*. 2020;12(3):608.
17. López-Mesonero L, Márquez S, Parra P, Gámez-Leyva G, Munoz P, Pascual J. Smoking as a precipitating factor for migraine: a survey in medical students. *The journal of headache and pain*. 2009;10(2):101-3.
18. Taylor FR. Tobacco, nicotine, and headache. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2015;55(7):1028-44.
19. Radat F. Stress et migraine. *Revue neurologique*. 2013;169(5):406-12.
20. Sauro KM, Becker WJ. The stress and migraine interaction. *Headache: The journal of head and face pain*. 2009;49(9):1378-86.
21. Demarin V, Toljan S. *Klinička psihoneuroendokrinoimunologija*. Zagreb: Croatian Academy of Sciences and Arts; 2020.
22. McEwen BS. Allostasis and the epigenetics of brain and body health over the life course: the brain on stress. *JAMA psychiatry*. 2017;74(6):551-2.
23. Hedborg K, Anderberg UM, Muhr C. Stress in migraine: personality-dependent vulnerability, life events, and gender are of significance. *Upsala journal of medical sciences*. 2011;116(3):187-99.
24. Yavuz BG, Aydinlar EI, Dikmen PP, Incesu C. Association between somatic amplification, anxiety, depression, stress and migraine. *The journal of headache and pain*. 2013;14(1):1-6.
25. Maleki N, Becerra L, Brawn J, McEwen B, Burstein R, Borsook D. Common hippocampal structural and functional changes in migraine. *Brain Structure and Function*. 2013;218(4):903-12.
26. Liu H-Y, Chou K-H, Chen W-T. Migraine and the hippocampus. *Current pain and headache reports*. 2018;22(2):1-5.

27. Wells RE, O'Connell N, Pierce CR, Estave P, Penzien DB, Loder E, et al. Effectiveness of mindfulness meditation vs headache education for adults with migraine: a randomized clinical trial. *JAMA Internal Medicine*. 2021;181(3):317-28.
28. Seng EK, Singer AB, Metts C, Grinberg AS, Patel ZS, Marzouk M, et al. Does mindfulness-based cognitive therapy for migraine reduce migraine-related disability in people with episodic and chronic migraine? A phase 2b pilot randomized clinical trial. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2019;59(9):1448-67.
29. Robblee J, Starling AJ. SEEDS for success: Lifestyle management in migraine. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 2019;86(11):741-9.



WHAT IS COMMON TO POST-TRAUMATIC HEADACHE AND MIGRAINE?

KAJ JE SKUPNO POSTTRAVMATSKEMU GLAVOBOLU IN MIGRENI?

Sandra Morović, Vida Demarin

SUMMARY

Post-traumatic headache (PTH) is common in the TBI (traumatic brain injury) population, with a prevalence ranging from 30 to 90%, and may be the major cause of persistent disability in this population. Migraine, on the other hand, is one of the most common primary headaches, with a prevalence of 4 to 20%, depending on the country. Mild traumatic brain injury, popularly referred to as "concussion", affects millions of people each year, many of whom are young individuals and athletes who later suffer from headaches and other consequences. Up to 50% of patients experience difficulty at one month and about 20% experience difficulty one year after concussion. Among patients with mild traumatic brain injury who have protracted symptoms post-traumatic headache is very common: about 90% of patients experience headache symptoms. Post-traumatic migraine has especially high morbidity and is associated with lower neurocognitive test scores, aggravation of other post-traumatic symptoms, and a protracted recovery.

Key words: migraine, mild traumatic brain injury, post-traumatic headache, post-traumatic migraine, traumatic brain injury.

POVZETEK

Posttravmatski glavobol (PTH) je pogost pri ljudeh s travmatsko poškodbo možganov (TBI), z razširjenostjo od 30 do 90 %, in je morda glavni vzrok trajne invalidnosti v tej skupini bolnikov. Po drugi strani pa je migrena eden najpogostejših primarnih glavobolov s 4- do 20-odstotno razširjenostjo, odvisno od države. Blaga travmatska poškodba možganov, najpogosteje imenovana »pretres možganov«, vsako leto prizadene na milijone ljudi, med katerimi je veliko mladih posameznikov in športnikov, ki kasneje trpijo zaradi glavobolov in drugih posledic. Do 50 % bolnikov ima težave en mesec, približno 20 % pa eno leto po pretresu možganov. Med bolniki z blago travmatsko poškodbo možganov, ki imajo dolgotrajne simptome, je posttravmatski glavobol zelo pogost – približno 90 % bolnikov ima simptome glavobola. Posttravmatska migrena ima še posebej visoko obolevnost in je povezana s slabšimi rezultati nevrokognitivnih testov, poslabšanjem drugih posttravmatskih simptomov in dolgotrajnim okrevanjem.

Ključne besede: blaga travmatska poškodba možganov, migrena, posttravmatska migrena, posttravmatski glavobol, travmatska poškodba možganov

INTRODUCTION

Post-traumatic headache (PTH) is common in the TBI population, with a prevalence ranging from 30 to 90%. Post-traumatic headache may persist long after the TBI, with 18% to 22% of PTH sufferers still experiencing symptoms one year later. Approximately 75% of the 1.7 million patients with traumatic head injuries in the United States (annual) are classified as mild. Post-traumatic headaches in this population may be the major cause of persistent disability. The frequency of different headache types after TBI can be quite variable. Migraine is a primary headache defined as a moderate to severe headache that may be accompanied by nausea and vomiting, pain worsening with activity, and photosensitivity. Migraine can also disturb cognitive function, vestibular function, emotional state, and social interactions. Thus, it may be debilitating and delay or prevent patients' recovery from TBI. An accurate diagnosis of post-traumatic migraine is essential for proper treatment (1).

TRAUMATIC BRAIN INJURY

Mild traumatic brain injury (mTBI), often referred to as "concussion," affects approximately 3.8 million people in the United States annually (1, 2). Morbidity is substantial, with up to 50% of patients experiencing persistent difficulty at 1 month and 15%–25% experiencing difficulty at 1 year (3). Among patients with mTBI who have protracted symptoms, post-traumatic headache is common, with as many as 90% of patients experiencing headache symptoms (4). Post-traumatic migraine (PTMs) has especially high morbidity. PTM is associated with lower neurocognitive test scores, aggravation of other post-traumatic symptoms, and a protracted recovery (5). Although the pathophysiology of PTM remains unclear, migraine outside of trauma has been associated with focal white matter abnormalities (6).

Post-traumatic headache (PTH) is common in the TBI population, with a prevalence ranging from 30 to 90% (7). Approximately 75% of the 1.7 million patients with traumatic head injuries in the United States (annual) are classified as mild (8). Post-traumatic headache in this population may be the major cause of persistent disability. The frequency of different headache types after TBI can be quite variable in different studies.

PATHOPHYSIOLOGY

Research implicating biochemical abnormalities in various pathological conditions has grown. Headache is an area in which numerous research studies have been conducted examining biochemical alterations. We have noticed several similarities in biochemical changes reported to occur in migraine and in experimental traumatic brain injury. The most common symptom in mild head injury or mild traumatic brain injury is headache which, in many instances, resembles migraine but has a poorly understood pathophysiology. Biochemical mechanisms believed to be similar in both conditions include: increased extracellular potassium and intracellular sodium, calcium, and chloride; excessive release of excitatory amino acids; alterations in serotonin; abnormalities in catecholamines and endogenous opioids; decline in magnesium levels and increase in intracellular calcium; impaired glucose utilization; abnormalities in nitric oxide formation and function; and alterations in neuropeptides (9).

Neurochemical changes following traumatic brain injury (TBI) involve a cascade of destructive events that begins with neuronal depolarization and potentially leads to cell impairment and destruction. Neuronal depolarization, excessive release of excitatory neurotransmitters, loss of calcium homeostasis, changes in endogenous opiates, reductions in cerebral metabolic activity, and changes in blood-brain barrier integrity are some of the primary pathobiological disturbances that may ultimately lead to neurological deficits. Data from experimental head injury models indicate that MHI represents the low end of the spectrum in which structural and chemical disturbances increase as the severity of injury increases, but are almost identical otherwise.

Although numerous advances have occurred in migraine research, the underlying pathophysiology of migraine headache is not completely understood. Most clinicians and researchers agree that neurovascular processes are involved, but the specifics are debatable. It has been proposed that biochemicals such as EAAs, nitric oxide, monoamines, opioids, and magnesium influence the neurovascular "migraine threshold." For many years, research has been conducted to determine biochemical changes in tissues and fluids associated with migraine headache; the results have been disappointing (10).

These biochemical substances collectively account for the complete cascade of events comprising a migraine attack: premonitory symptoms, aura (if present), headache, resolution, and recovery phase. In addition, many provide a link between the basic anatomical and the treatment of migraine (both prophylactic and symptomatic) effect changes primarily at the biochemical level through normalization or stabilization of one or more of these substances. (9)

The pathobiology of MHI is often puzzling. Because of the relatively minor nature of the injuries, imaging and electrophysiological studies are not

routinely conducted or these studies do not reveal significant neurological abnormalities. Despite the limited evidence of organic abnormalities, many patients sustaining only “minor injuries” report intractable post-traumatic symptoms (11). The most commonly reported symptoms (collectively termed post-concussion syndrome) include headache, dizziness, blurred vision, fatigue, difficulties with concentration and memory, depression, irritability, and anxiety (11, 12). The pathogenesis of headache symptoms has been unknown for the most part, except where local trauma or muscular injuries to the neck have presumably occurred. Many cases of headache following trauma, however, occur in the absence of obvious local injury. Recent research indicates many of these symptoms may be accounted for by cerebral biochemical alterations (13).

Post-traumatic migraine may represent an important subtype of headache among the traumatic brain injury (TBI) population and is associated with increased recovery times. However, it is under-diagnosed in patients with mild traumatic brain injury (mTBI).

Post-traumatic headaches are classified as secondary headaches. However, they have no clear defining features that distinguish them from primary headaches other than their close temporal relationship with the TBI. As such, primary headache questionnaires that distinguish headache types according to duration, frequency, and character of pain are often applied to PTH (14). A significant number of post-traumatic headaches fall into the category of the migraine phenotype, when using the International Classification of Headache Disorders, Edition 2 (ICHD-II) (14, 15). Post-traumatic migraine can lead to significant disability, even following mild TBI (16).

MANAGEMENT

The management of headache calls for use of analgesics (such as acetaminophen and ibuprofen), whereas migraine sufferers are often prescribed anti-nausea medications and preventive or abortive treatments specific to migraine (triptans). A large number of mild TBI headache sufferers do not receive adequate headache or migraine management. This may be due to inadequate classification

or failure to seek medical attention. Seventy per cent of patients with mild TBIs rely on over-the-counter medications, which are non-specific, such as acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatories to treat their headache symptoms. Only 26% of post-traumatic migraine sufferers experience symptom relief. Preventive treatment can lead to attacks that are less severe and shorter in duration. Furthermore, excessive use of over-the-counter analgesics may provoke medication-overuse headache which can lead to further management challenges and poorer functional outcome (17, 18).

CONCLUSION

Post-traumatic migraine sufferers are reported to have longer recovery times from mild TBI than other PTH patients (19, 20). In one study, patients suffering from post-traumatic migraine demonstrated a 7.3 times greater risk for extended recovery time than non-migraine TBI patients (19). Disability is a key factor in planning the level of care based on the patient's work and family obligations.

However, the physician-administered assessment is still crucial in differentiating between migraine and other important types of headaches. This is important, since migraine-specific disability may be related to protracted recovery from mild TBI. Also, proper treatment ensures better and quicker recovery.

LITERATURE

1. Finkelstein EA, Corso PS, Miller TR. *The incidence and economic burden of injuries in the United States*. New York, NY: Oxford University Press, 2006.
2. Centers for Disease Control and Prevention. *Traumatic brain injury in the United States: emergency department visits, hospitalizations and deaths 2002-2006*. Atlanta, Ga: Centers for Disease Control and Prevention, 2010.
3. Bazarian JJ, McClung J, Shah MN, Cheng YT, Flesher W, Kraus J. Mild traumatic brain injury in the United States, 1998--2000. *Brain Inj*. 2005; 19(2): 85-91.
4. Kontos AP, Elbin RJ, Lau B, et al. Posttraumatic migraine as a predictor of recovery and cognitive impairment after sport-related concussion. *Am J Sports Med*. 2013; 41(7): 1497-504.
5. Erickson JC. Treatment outcomes of chronic post-traumatic headaches after mild head trauma in US soldiers: an observational study. *Headache*. 2011; 51(6): 932-44.
6. Yu D, Yuan K, Qin W, et al. Axonal loss of white matter in migraine without aura: a tract-based spatial statistics study. *Cephalalgia*. 2013; 33(1): 34-42.
7. Alves W, Macciocchi SN, Barth JT. Post-concussive symptoms after uncomplicated mild head injury. *The Journal of Head Trauma Rehabilitation*. 1993; 8(3): 48-59.
8. Monteith TS, Borsook D. Insights and advances in post-traumatic headache: research considerations. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2014; 14: 428.
9. Russell C, Packard, MD, Lesley P, et al. Pathogenesis of Posttraumatic Headache and Migraine: A Common Headache Pathway? *Headache*. 1997; 37: 142-152.
10. Hansen AJ. Effect of anoxia on ion distribution in the brain. *Physiol Rev*. 1985; 65: 101-48.
11. Packard RC. Mild head injury. *Headache Quarterly*. 1993; 4: 42-52.
12. Rutherford WH. Post-concussion symptoms: relationship to acute neurological indices, individual differences, and circumstances of injury. In: Levin HS, Eisenberg HM, Benton AL, eds. *Mild Head Injury*. New York: Oxford University Press, 1988: 217-28.
13. Hayes RL, Dixon CE. Neurochemical changes in mild head injury. *Semin Neurol*. 1994; 14: 25-31.
14. Lucas S, Hoffman JM, Bell KR, et al. Characterization of headache after traumatic brain injury. *Cephalalgia*. 2012; 32(8): 600-6.
15. DiTommaso C, Hoffman JM, Lucas S, et al. Medication usage patterns for headache treatment after mild traumatic brain injury. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2014; 54(3): 511-9.

16. Kontos AP, Elbin RJ, Lau B, et al. Post-traumatic migraine as a predictor of recovery and cognitive impairment after sport-related concussion. *The American Journal of Sports Medicine*. 2013; 41(7): 1497–504.
17. Anderson K, Tinawi S, Lamoureux J, et al. Detecting Migraine in Patients with Mild Traumatic Brain Injury Using Three Different Headache Measures. *Behavioural Neurology*. 2015, Article ID 693925. [cited November 30] Available at: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/693925>
18. Kontos AP, Elbin RJ, Lau B, et al. Posttraumatic migraine as a predictor of recovery and cognitive impairment after sport-related concussion. *The American Journal of Sports Medicine*. 2013; 41(7): 1497–504.
19. Mihalik JP, Register-Mihalik J, Kerr ZY, et al. Recovery of posttraumatic migraine characteristics in patients after mild traumatic brain injury. *The American Journal of Sports Medicine*. 2013; 41(7): 1490–99.
20. B. Lau, M. R. Lovell, M. W. Collins, and J. Pardini, "Neuro- cognitive and symptom predictors of recovery in high school athletes." *Clin J Sport Medicine*. 2009; 19(3): 216–21.



NEVROSTIMULACIJA ZATILNEGA ŽIVCA ZA PRIMARNE GLAVOBOLE V SLOVENIJI

OCCIPITAL NERVE NEUROSTIMULATION IN PRIMARY HEADACHES TREATMENT IN SLOVENIA

Marjan Zaletel

POVZETEK

Nevrostimulacija zatilnega živca (occipital nerve stimulation – ONS) je priznana in preizkušena nevromodulatorna metoda. Uporablja se pri kronični migreni in glavobolu v skupkih (CH), ki sta rezistentna na farmakološke in neinvazivne nevromodulatornega načine zdravljenja. Odprte raziskave potrjujejo učinkovitost ONS pri kronični migreni (KM) in CH. Interpretacija rezultatov kontroliranih raziskav dopušča možnost specifičnih učinkov ONS. Mehanizem delovanja ONS ni jasen. Za specifičen vpliv pomemben učinek na nevronska omrežja, ki so pri KM in CH hiperekscitabilna. Nespecifičen učinek predstavlja učinek placeba, ki je pri nevromodulaciji velik in ga je v kontroliranih študijah težko nadzorovati. Izkazalo se je, da je ONS varna metoda. Uporablja se v terciarnih centrih. Pomembna je predhodna selekcija kandidatov s preizkusom.

Ključne besede: glavobol v skupkih, kronična migrena, nevrostimulacija zatilnega živca

SUMMARY

Occipital nerve neurostimulation (ONS) is a proven and well-accepted neuromodulation method used in chronic migraine and cluster headache (CH) resistant to pharmacological and non-invasive neuromodulatory treatments. Open-label studies confirm the effectiveness of ONS in chronic migraine (CM) and CH. Interpretation of the controlled studies results allows the possibility of specific effects of ONS on the nervous system. The mechanism of action of ONS is still unclear. The effect on neural networks, which are believed to be hyperexcitable in CM and CH, is important for the specific effect. A non-specific effect represents placebo, which is great in neuromodulation and is difficult to control in the studies. ONS has proven to be a safe method. It is used in tertiary centres. Pre-selection of candidates by trial is an important part of management.

Key words: chronic migraine, cluster headache, Occipital nerve neurostimulation.

UVOD

Nevrostimulacije živčnih struktur, ki predstavljajo del nevromodulatornih metod, so preizkušene in uveljavljene metode v klinični praksi za obvladovanje in zdravljenje bolečine pri funkcionalnih bolečinskih sindromih. Mednje spadajo glavobolni sindromi, kot sta glavobol v skupkih in migrena. Prednost nevrostimulacijskih metod je malo neželenih učinkov, predvsem sistemskih, ki jih prinaša zdravljenje z zdravili. To dejstvo je pomembno pri tistih skupinah bolnikov, ki so zaradi bioloških značilnosti, kot so starostniki in ženski spol v rodnem obdobju, še posebno ranljive in občutljive na stranske učinke zdravil. Slabosti teh metod so, da so zamudne in terjajo posebna znanja za izvedbo. Pri omenjenih metodah je zelo pomembno sodelovanje med zdravnikom in bolnikom, ki zagotavlja učinkovito zdravljenje. V tej luči je zlasti pomembno izobraževanje bolnika, ki ga predstavlja šola bolečine, saj le ta omogoča učinkovito komunikacijo med bolnikom in zdravnikom in je osnova za bolnikova prepričanja in pričakovanja v terapevtskem postopku. V tem prispevku se bomo osredotočili na nevrostimulacijo zatilnega živca pri migreni in glavobolu v skupkih in podali oris sedanjega stanja v Sloveniji.

NEVROSTIMULACIJA ZATILNEGA ŽIVCA (ONS)

ONS (occipital nerve stimulation) je vrsto let preizkušena in uveljavljena nevromodulacija pri nevralgiji zatilnega živca in pri funkcionalnih glavobolih, kot sta migrena in sindrom glavobola v skupkih. Namenjena je zdravljenju rezistentnih oblik primarnih glavobolov. V klinično prakso je bila vpeljana in opisana leta 1999 (1) z uporabo tehnike, ki je namenjena draženju hrbtenjače (SCS) in zato predstavlja različico slednje. Po konceptu, ki se je uveljavil ob koncu 20. stoletja, naj bi bila taka konfiguracija SCS namenjena modulaciji v trigeminocervikalnem kompleksu (TCK). V literaturi je zato SCS tudi opisana kot draženje hrbtenjače visoko cervikalno za rezistentno kronično migreno (2). Kljub ugodnim rezultatom, saj je ublažila težave in izboljšala kakovost življenja pri bolnikih z migreno, se ni uveljavila. Razloga za to ne vemo, slutimo lahko, da je posledica tehničnih rešitev, ki so ugodnejša pri ONS. Zatorej, ONS lahko uvrščamo kot SCS za zdravljenje primarnih glavobolov. Slednjo ugotovitev podpira tudi dejstvo, da najnovejša literatura opisuje SCS tudi kot metodo za lajšanje rezistentne migrene (3). Iz dosedanjih ugotovitev ni znano, ali sta metodi kompetitivni in ali ostaja razlika v kliničnih učinkih. To dejstvo podpira ugotovitev, da gre za isto metodo z različno tehnično izvedbo, ki jo ponujajo proizvajalci.

Sestavni deli ONS so elektrode z vodili, sidra za učvrstitev in električni generator pulzov (IPG). Elektrode so običajno cilindrične in primerne za uvajanje skozi iglo. Delujejo lahko kot anoda ali katoda. Pred dokončno vstavitvijo se izvede stimulacijski preizkus. Perkutano se uvede vodilo v epiduralni prostor z iglo. Dovajanje energije je od zunaj. Pri primarnih glavobolih se terapevtski učinek pojavi z zamudo nekaj tednov. Zato še vedno ni popolnoma jasno, kolikšna

mora biti poskusna doba. Prvi del postopka se izvede v lokalni, drugi del pa v splošni anesteziji. Implatibilni generator pulzov se vstavi v različne predele telesa, kot je srednja aksilarna linija, torakalni predel in spodnji del abdomna. Bolnik sam nadzira ONS z daljinskim upravljalcem. Možna je sprememba frekvence, dolžine in amplituda pulza, ki omogoča bolniku, da pridobi izkušnjo prijetne parestezije. Za zdaj ni predvidenih optimalnih parametrov draženja z ONS.

DOKAZI O UČINKOVITOSTI ONS PRI MIGRENI IN CH

Najpogostejše obravnavani primarni glavobolni motnji z ONS sta rezistentna kronična migrena in glavobol v skupkih. Večina strokovnih študij je odprtega tipa, le manjšina je slepih. Študije odprtega tipa so pogosto povezane s čezmernim jemanjem zdravil. Rezultati so spodbudni, saj 84 % bolnikov poroča o 50-% izboljšanju migrene (4). Zato so opravili še enojno slepo študijo ONSTIM (*ONS for the Treatment of Intractable chronic Migraine*). Obravnavali so bolnike, ki so se odzvali na blokado zatilnega živca. V tej raziskavi so bolnike razdelili na skupino s prilagojeno nevrostimulacijo, stalno stimulacijo in medikamentozno zdravljenje. Ugotovili so, da živčna blokada ne napoveduje učinka nevromodulacije. Poleg tega so ugotovili največji učinek v skupini s prilagojenim načinom draženja. V zaključku je poudarjeno, da so rezultati spodbudni za uporabo ONS (5) in da so potrebne nadaljnje študije. V slepih raziskavah je tudi težava zaradi pojava parestezij, ki zmanjšujejo objektivno spoznanje. V letu 2015 je bila objavljena metaanaliza študij z ONS pri migreni. Zajetih je bilo več znanih podatkovnih baz, kot so Cochraine Libery, MEDLINE, EMBASE, CINAHL in registri kliničnih študij (6). Ugotovili so, da je ONS učinkovita v primerjavi s kontrolnimi skupinami. Povprečen učinek je zmeren in verjetno deloma subjektiven. Poudarili so, da je treba zmanjšati tveganje neželenih učinkov in operativnih revizij.

Za preverjanje objektivnosti pri CH so na razpolago le odprte študije in ena slepa. V odprtih, opazovalnih študijah so ugotovili, da ONS znatno izboljša kakovost življenja pri zelo onesposobljenih bolnikih (7). Učinki ONS trajajo vsaj 1 leto pri odzivnih bolnikih. Dramatično se je izboljšala kakovost življenja in zmanjšala funkcionalna in čustvena obremenitev zaradi CH. Zanimiva je bila kontrolirana, slepa študija (8), kjer so avtorji ugotavljali odzive različno intenzivnih jakosti draženja. Pri vseh preiskovancih so se pojavile parestezije. Razlike med skupinami niso ugotovili. Zato so sklepali, da je najnižja intenzivnost draženja dovolj za doseg zdravilnega učinka. Menijo, da je verjetnosti subjektivnost v tem primeru majhna. Članek iz leta 2016 pri kohorti bolnikov z rezistentno obliko CH poudarja, da je ONS varna in učinkovita za visoko rezistentni CH tudi po 3 letih spremljanja (9).

VARNOST ONS

Že v prehodnem odstavku smo navajali ugotovitve, da je ONS varna metoda. O resnih zapletih pri migreni in CH niso poročali (4). Navajajo da je delež zapletov od 0 % do 40 % (10). Med zapleti se omenja premike vodil, zlome vodil, infekcije, dehiscence rane, težave z vzpostavljanjem opremske povezave, reakcije na koži. V multicentrični prospektivni raziskavi so odkrili, da je 71 % bolnikov imelo enega ali več zapletov (11). Najpogostejši od resnejših zapletov so stalna bolečina na mestu IPG ali vodil, naključne spremembe pri draženju, odpoved baterije in infekcije. Pri 32,5 % bolnikov je bil potreben dodaten operativni poseg. Analiza je tudi pokazala, da se pogostnost zapletov zmanjšuje s povečanjem operativnih izkušenj. Razvoj sidrne metode je znatno zmanjšal tveganje za premike vodila. Nekateri zagovarjajo, da odpovedi baterije ne bi smeli prištevati med zaplete, saj gre za predviden dogodek. Kontraindikacije za ONS so naslednje: neučinkovito poskusno obdobje, zloraba opioidov, lokalna infekcija, motnje strjevanja krvi, malformacija Arnold-Chiari, implantirana električna naprava, ki lahko povzroči interferenco, nosečnost (12).

MEHANIZEM DELOVANJA ONS

ONS zmanjšuje bolečino pri nevrolški okvari in primarnih glavobolih. Torej deluje na percepcijo, ki je temeljni mehanizem za nastanek bolečine. Percepcija ni povsem jasn mehanizem, kljub temu obstaja znanje, ki omogoča razumevanje protibolečinskega delovanja ONS. Za nastanek bolečine je namreč pomembna interpretacija senzoričnega vhoda, ki se zgodi v možganih. Ni popolnoma jasno, katera področja možganov sodelujejo, zagotovo pa področja čelnega režnja in limbičnega sistema. Osrednji strukturi, kjer poteka procesiranje, sta inzula in sprednji del cingulum. Končni produkt tega procesiranja je bolečina, kot neprijeten občutek. Hkrati se sprožijo vedenjski vzorec, odziv avtonomnega živčevja in imunsko-endokrini odziv, ki spremljajo bolečino (13).

Za nastanek bolečine je pomemben nenehen pritok senzoričnih signalov iz periferije živčevja, torej receptorjev in živčnih poti. Senzorični vhod je abstraktni pojem, ki zajema somatsko senzoriko, signale iz telesa in površine telesa. ONS kot nekatere druge nevromodulacijske metode deluje na senzorični vhod, ne spreminja pa interpretacije senzoričnega vhoda. Senzorični vhod je pojem, ki obsega periferne živce, hrbtenjačni segment, kamor se stekajo nevrofiziološki signali iz periferije, in nadspinalni predel, ki ga predstavlja možgansko deblo s periakveduktalno sivo substanco (PEG). V senzorični vhod se stekajo nociceptivne informacije iz nociceptivnih tankih vlaken, ki jih predstavljajo nemielinizirana vlakna C in tanko mielinizirana delta vlakna A. Ne smemo pozabiti, da senzorični vhod vsebuje tudi nenociceptivne informacije, ki pritekajo preko debelih vlaken A-beta. Zato senzorični vhod vsebuje tako nociceptivne kot nenociceptivne informacije z medsebojnim vplivom (14). Običajno nenociceptivne zmanjšujejo količino nociceptivnih informacij zaradi

medsebojnega zaviranja v zadnjih rogovih hrbtenjače in delovanja dolge inhibitorne zanke descendentnega zaviralnega sistema iz PAG.

ONS v tem delu vpliva na periferne živce in spreminja njihovo vzdražnost, zvišuje prag za nocicepcijo, kar samo po sebi zmanjšuje priliv nociceptivnih informacij iz periferije (15). ONS spodbuja nenociceptivno aktivnost in poveča priliv nenociceptivnih informacij iz periferije. Zato iz prej opisanega sledi, da ONS posredno zmanjšujejo količino nociceptivnih informacij v senzoričnem vhodu zaradi samega medsebojnega delovanja nenocicepcije in nocicepcije v senzoričnem vhodu. Z nevroanatomskega vidika ONS stimulira veliki in mali zatilni živec in njune veje, ki so razvejitve spinalne korenine C2 in C3, ki se neposredno povezujejo v TCK, v spodnjem delu možganskega debla in zgornjem delu hrbtenjače. V TCK se stekajo informacije iz zunanosti in notranosti glave preko trovejnega živca in ganglija. Notranost telesa predstavljajo velike arterije, venski sinusi in nekateri živci, možganske ovojnice, ki vsebujejo nociceptivna živčna vlakna. Zanimivo je, da sami možgani niso izvor nociceptivnih informacij, pač pa strukture, ki jih varujejo. Torej TCK predstavljajo konvergenčno strukturo, kjer se zbirajo tako nociceptivne kot tudi nenociceptivne informacije z vratu in glave, tako zunanosti kot notranosti glave. Prav tako na TCK Zato si TCK deluje descendentni nevromodulatorni sistem. predstavljamo kot veliko posodo, kjer se mešajo in medsebojno učinkujejo nociceptivne in nenociceptivne informacije. Tukaj se oblikuje končna količina nociceptivnih informacij.

Za nastanek bolečine je pomembna interpretacija senzoričnega vhoda, ki vsebuje nociceptivne in nenociceptivne informacije. Interpretacija je odvisna od preteklih izkušenj, ki izoblikujejo mentalne reprezentacije o telesu in homeostazi (16). Tako je interpretacija senzoričnega vhoda kognitivna dejavnost, ki je odvisna od pozornosti, spomina in eksekutivne funkcije možganov. Moteno delovanje teh funkcij, ki so medsebojno povezane, lahko povzroči bolečino kot zavesten korelat nezavednega. Kakovost interpretacije senzoričnega vhoda je odvisna tudi od védenja, ki oblikuje prepričanja in pričakovanja ob normalnem delovanju možganov. Zato ima vsaka bolečina duševno komponento. V okviru interpretacije senzoričnega vhoda se na temelju mentalnih reprezentacij izoblikujejo predvidevanja, ki medsebojno delujejo s senzoričnim vhodom, virom somatosenzoričnih informacij. Neusklajenost med predvidevanjem in senzoričnim vhodom je presenečenje ali napaka predvidevanja, ki jo živčevje popravlja z nevroendokrino-imunskim odzivom in učenjem. Bolečina v tem kontekstu predstavlja občutek, ki je kompromis med razliko v predvidevanju in informacijo s senzoričnega vhoda. Seveda na nastanek simptoma vplivajo tudi informacije z drugih senzoričnih vhodov, kot so vid, sluh, vonj. Zato je percepcija bolečine nevrokognitivni proces, ki zajema trenutno senzorično tako nociceptivno kot nenociceptivno in kognitivno dejavnost, ki temelji na predhodnem védenju in oblikovanih prepričanjih. Dokazuje o aktivaciji bolečinskega matriksa, ki podpira nevrokognitivno vlogo pri nastanku bolečine, vsebujejo študije s pozitronsko emisijsko tomografijo (17).

Druga oblika delovanja ONS je placebo učinek, ki se doseže pri obravnavi bolnika in zajema razumsko razlago o delovanju metode in o nastanku glavobola. Vse to vpliva na bolnikova prepričanja in pričakovanja (18). Pomembno je tudi okolje, kjer se bolnik zdravi. Sem sodi varno in sočutno socialno okolje ter zaupen odnos zdravnik–bolnik. Vse našteje spremenljivke vplivajo na doživljanje, bolnikovo simptomatiko, njegov vedenjski in čustveni odziv ter avtonomno-endokrino-imunski odziv organizma.

SKLEP

ONS je varna in učinkovita metoda pri izbrani skupini bolnikov z rezistentno migreno in CH. Kljub prizadevanju, da bi ločili placebo od nevromodulatornega učinka v kliničnih raziskavah, kot je ONSTIM, ni jasen prispevek vsakega posebej. V klinični praksi pa je pomemben celoten učinek, ki ga navajajo raziskave odprtega tipa. Slednji je velik in pomembno prispeva k izboljšanju kakovosti bolnikovega življenja. Zato ima ONS pomembno mesto pri zdravljenju in obvladovanju kronične rezistentne migrene in glavobola v skupkih. Metoda zahteva usposobljene in vešče nevrokirurge, zato je njena izvedba možna le v terciarnih centrih za glavobol in bolečino.

LITERATURA

1. Weiner RL, Reed KL. *Peripheral neurostimulation for control of intractable occipital neuralgia. Neuromodulation.* 1999; 2(3): 217–21.
2. De Agostino R, Federspiel B, Cesnulis E et al. *High-cervical spinal cord stimulation for medically intractable chronic migraine. Neuromodulation.* 2015; 18(4): 289–96.
3. Al-Kaisy A, Palmisani S, Carganillo R et al. *Safety and Efficacy of 10 kHz Spinal Cord Stimulation for the Treatment of Refractory Chronic Migraine: A Prospective Long-Term Open-Label Study. Neuromodulation.* 2021; 10. (v tisku)
4. Lambru G, Matharu MS. *Occipital nerve stimulation in primary headache syndromes. Ther Adv Neurol Disord.* 2012; 5(1): 57–67.
5. Saper JR, Dodick DW, Silberstein SD et al. *ONSTIM Investigators. Occipital nerve stimulation for the treatment of intractable chronic migraine headache: ONSTIM feasibility study. Cephalalgia.* 2011; 31(3): 271–85.
6. Chen YF, Bramley G, Unwin G et al. *Occipital nerve stimulation for chronic migraine--a systematic review and meta-analysis. PLoS One.* 2015; 10(3): e0116786.
7. Lepus A, Fontaine D, Donnet A, Regis J et al. *French ONS registry group. Long-Term Efficacy of Occipital Nerve Stimulation for Medically Intractable Cluster Headache. Neurosurgery.* 2021; 88(2): 375–83.
8. Fontaine D, Lanteri-Minet M. *Occipital nerve stimulation for chronic cluster headache. Lancet Neurol.* 2021; 20(7): 498–99.
9. Miller S, Watkins L, Matharu M. *Treatment of intractable chronic cluster headache by occipital nerve stimulation: a cohort of 51 patients. Eur J Neurol.* 2017; 24(2): 381–90.
10. Slavin KV, Isagulyan ED, Gomez C, Yin D. *Occipital Nerve Stimulation. Neurosurg Clin N Am.* 2019; 30(2): 211–17.
11. Sharan A, Huh B, Narouze S et al. *Analysis of adverse events in the management of chronic migraine by peripheral nerve stimulation. Neuromodulation* 2015; 18: 305–12.

12. Sakharpe AK, Cascella M. *Occipital Nerve Stimulation*. 2021. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
13. Bonaz B, Lane RD, Oshinsky ML et al. *Diseases, Disorders, and Comorbidities of Interoception*. *Trends Neurosci*. 2021; 44(1): 39–51.
14. Melzack R, Wall PD. *Pain mechanisms: a new theory*. *Science*. 1965; 150(3699): 971–9.
15. Ignelzi RJ, Nyquist JK. *Excitability changes in peripheral nerve fibers after repetitive electrical stimulation. Implications in pain modulation*. *J Neurosurg*. 1979; 51(6): 824–33.
16. Crofford LJ. *Chronic Pain: Where the Body Meets the Brain*. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2015; 126: 167–83.
17. Magis D, Bruno MA, Fumal A et al. *Central modulation in cluster headache patients treated with occipital nerve stimulation: an FDG-PET study*. *BMC Neurol*. 2011; 11: 25.
18. Vase L, Wartolowska K. *Pain, placebo, and test of treatment efficacy: a narrative review*. *Br J Anaesth*. 2019; 123(2): e254–e262.

MERILA ZA OCENJEVANJE UČINKOVITOSTI ZDRAVLJENJA MIGRENE

CRITERIA FOR MEASURING MIGRAINE TREATMENT SUCCESS

Matjaž Popit

POVZETEK

Migrena je pogosta nevrološka motnja in je ena od bolezni, ki najbolj onesposablja. Zdravljenje migrene delimo na akutno, profilaktično in nefarmakološko. Za spremljanje učinkovitosti zdravljenja migrene uporabljamo določena merila za ocenjevanje učinkovitosti zdravljenja. To je postalo še posebej pomembno po prihodu specifičnih zdravljenj za migreno na trg.

Posebnih omejitev ali jasnih smernic pri spremljanju učinkovitosti profilaktičnega zdravljenja migrene ni, je pa trenutno najbolj uveljavljano spremljanje spremembe v številu migrenskih dni in dni z glavobolom, ki ni migrena (npr. glavobol tenzijskega tipa). Izkazalo se je, da je odziv na zdravljenje zelo individualen in da spremljanje glavobolnih dni ni zadostno oz. da to ne more biti edino merilo. Zato je ameriško združenje za glavobol (AHS) v svoja priporočila dodalo spremembe v seštevku lestvic HIT-6 (HIT-6 – 6-point Headache Impact Test), MIDAS (MIDAS – Migraine Disability Assessment) in MPFID (MPFID – Migraine Physical Function Impact Diary) (1). Različni avtorji opisujejo tudi druge lestvice, kot so MSQ-RFR (MSQ-RFR – Migraine Specific Quality of Life Role Function-Preventive), TPB (TPB – Total Pain Burden) in MIBS-4 (MIBS-4 – Migraine Interictal Burden Scale) (2, 3, 4). Vse lestvice imajo svoje prednosti in slabosti, z več lestvicami pa lahko učinkoviteje ocenimo celotno funkcioniranje posameznega bolnika.

Različne analize študij so pokazale, da s temi lestvicami lahko spremljamo tudi zdravljenje z galkanezumabom. Pokazali so, da galkanezumab pomembno izboljša kakovost življenja (5), pomembno zmanjša celotno breme bolečine (4), zmanjša interiktalno breme (6), zmanjša število migrenskih dni s pridruženimi prodromalnimi simptomi (7), zmanjša porabo analgetikov (8, 9) in zmanjša odsotnost z dela ter s tem izboljša produktivnost (5).

Pomembno se je zavedati, da migrena ni samo glavobol in da prizadene več domen bolnikovega življenja. Izkazalo se je, da za bolnika niso pomembni le dnevi z glavobolom, temveč tudi jakost bolečine, raba analgetikov, odsotnost z dela, načrtovanje prostočasnih aktivnosti ipd. Tako so se v zadnjih letih pojavile alternative trenutno uveljavljenemu konceptu spremljanja števila migrenskih dni. V tem vidimo priložnost za izboljšanje naše obravnave bolnikov z migreno, začeti s tem, da bolnika povprašamo tudi o njegovem funkcioniranju. S tem bomo lažje dosegli končni cilj, torej izboljšanje kakovosti življenja bolnikov.

Ključne besede: dnevi z glavobolom, kakovost življenja, merila za ocenjevanje učinkovitost zdravljenja, migrena

SUMMARY

Migraine is one of the most common and disabling neurological diseases. Acute, prophylactic and non-pharmacological methods are used to treat migraine. There are several criteria for measuring migraine treatment success and this has become even more important with the emergence of specific treatment options.

There are no clear guidelines for monitoring prophylactic treatment in migraine. Currently, the number of migraine and non-migraine days is most widely used. It became apparent that treatment response is widely individual and that monitoring the number of headache days is not sufficient. This is why the American Headache Society also added to its recommendations information about the difference in the sums of scales such as HIT-6 (HIT-6 – 6-point Headache Impact Test), MIDAS (MIDAS – Migraine Disability Assessment) and MPFID (MPFID – Migraine Physical Function Impact Diary) (1). Authors also report other possible scales, such as MSQ-RFR (MSQ-RFR – Migraine Specific Quality of Life Role Function-Preventive), TPB (TPB – Total Pain Burden) and MIBS-4 (MIBS-4 – Migraine Interictal Burden Scale) (2, 3, 4). These scales have their advantages and disadvantages and with the use of several scales, we can more accurately estimate individual patient functioning.

Several studies have shown that we can also monitor the treatment response to galcanezumab. Galcanezumab significantly improves quality of life (5), lowers total pain burden (4), lowers interictal burden (6), decreases the number of migraine days with prodromal symptoms (7), decreases the use of analgesics (8, 9), and reduces absenteeism (5).

It should be noted that migraine is not just a headache which affects several domains of the patient's life. It turns out that not only headache days, but pain severity, use of analgesics, absenteeism, and planning of leisure activities are also important to the patient. This is why several alternatives to the concept of headache days have emerged in the last few years. In this we see an opportunity to improve our patient care, starting with asking the patient about his or her everyday functioning. This way we will more likely achieve our ultimate goal which is improving the patient's quality of life.

Key words: criteria for monitoring treatment response, headache days, migraine, quality of life.

LITERATURA

1. Ailani J, Burch RC, Robbins MS; Board of Directors of the American Headache Society. The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache*. 2021 Jul;61(7):1021-1039. doi: 10.1111/head.14153. Epub 2021 Jun 23. PMID: 34160823.
2. Diener HC, May A. Prophylaxe der Migräne mit monoklonalen Antikörpern gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor, Ergänzung der Leitlinie 030/057 Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne. 2020. www.dmkg.de/files/dmkg.de/Empfehlungen/030057_LL_CGRP_Addendum%20Migraene_2019_20.1.2020.pdf. Accessed 22 June 2020
3. Ailani J et al. Impact of galcanezumab on total pain burden: findings from phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled studies in patients with episodic or chronic migraine (EVOLVE-1, EVOLVE-2, and REGAIN trials). *J Headache Pain*. 2020;21(1):123
4. Buse DC, et al. Assessing and managing all aspects of migraine: Migraine attacks, migraine-related functional impairment, common comorbidities, and quality of life. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(5):422-435.y.
5. Ford JH, et al. Two randomized migraine studies of galcanezumab: Effects on patient functioning and disability. *Neurology*. 2019;93(5):e508-17
6. García-Azorín D, et al. Changes in work productivity and interictal burden: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating galcanezumab in adults with treatment-resistant migraine (CONQUER). *Eur J Neurol*. 2020;27(S1):i-iv,1-1307.
7. Day KA, et al. Effect of galcanezumab on severity and symptoms of migraine in phase 3 trials in patients with episodic or chronic migraine. *J Headache Pain*. 2018;19(Suppl 1):80.
8. Stauffer VL, et al. Evaluation of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: The EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2018;75(9):1080-8
9. Skljarevski V, et al. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia*. 2018;38(8):1442-54



MIGRENA 4 – OCENA DVEH POROČIL ZDRAVLJENJA S KLASIČNO, INDIVIDUALIZIRANO HOMEOPATIJO PO HAHNEMANNU V SKLADU S SMERNICAMI HOM-CASE

MIGRAINE 4 – EVALUATION OF TWO CASE REPORTS OF TREATMENT WITH HAHNEMANNIAN CLASSICAL INDIVIDUALIZED HOMEOPATHY ACCORDING TO HOM-CASE GUIDELINES

Katarina Lucija Glas

POVZETEK

Uvod

Vse več raziskav potrjuje učinkovitost klasičnega individualiziranega homeopatskega zdravljenja po Hahnemannu (1). Zaradi narave individualizirane homeopatske terapevtske obravnave je njeno znanstveno raziskovanje do določene mere oteženo. Eksperti s področja homeopatije so zaradi potrebe po ovrednotenju homeopatskega zdravljenja smernice CASE za prikaz zdravljenja kliničnih primerov v uveljavljeni medicini preoblikovali v smernice HOM-CASE (2) za poročila primerov zdravljenja v homeopatski medicini.

Metode

Plakat prikazuje dve poročili zdravljenja v skladu s smernicami HOM-CASE po individualiziranem homeopatskem zdravljenju migrene pri dveh pacientkah – materi in hčerki. Smernice vključujejo popis MONARCH (MODified NARanjo Criteria in Homeopathy), ki omogoča ocenjevanje, ali je terapevtski učinek možno pripisati homeopatski medicini.

Rezultati

Soglasen rezultat popisa MONARCH je bil +9 za mamo in +11 za hčerko na lestvici od –6 do +13 točk.

Zaključki

Ocena MONARCH predlaga domnevo, da je klasična individualizirana homeopatska medicina pripomogla h kliničnemu izboljšanju v obeh primerih zdravljenja, tako matere kot hčerke.

Ključne besede: HOM-CASE smernice, klasična individualizirana homeopatija, migrena, MONARCH (MODified NARanjo Criteria in Homeopathy), prikaz primera

SUMMARY

Background

The amount of research confirming the efficacy of Hahnemannian, classical, individualized homeopathic treatment is increasing (1). Because of the specific nature of the homeopathic therapeutic modality, scientific research is hindered to a certain degree. Experts in homeopathic medicine adjusted the CARE guidelines for presenting clinical case reports in general medicine and formed HOM-CASE (2) guidelines for case reports in homeopathic medicine to enable the evaluation of homeopathic treatment and its outcome.

Methods

The poster presents two case reports according to the HOM-CASE guidelines of individualized, homeopathic treatment of migraine of two patients – a mother and her daughter. The guidelines include the MONARCH (MODified NARanjo Criteria in Homeopathy) inventory which enables assessment if the therapeutic effect can be attributed to homeopathic medicine.

Results

The agreed MONARCH inventory score was +9 for the mother and +11 for the daughter on a scale from -6 to +13 points.

Conclusions

The result of the MONARCH inventory suggests that classical individualised homeopathic medicine could have been the cause of clinical improvement in the cases of treatment of both the mother and the daughter.

Key words: case report, classical individualised homeopathy, HOM-CASE guidelines, migraine, MONARCH (MODified NARanjo Criteria in Homeopathy).

LITERATURA

1. Mathie RT, Lloyd SM, Legg LA, et al. Randomised placebo-controlled trials of individualised homeopathic treatment: systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2014;3:142.
2. Lamba CD, Gupta VK, van Haselen R, et al. Evaluation of the modified Naranjo criteria for assessing causal attribution of clinical outcome to homeopathic intervention as presented in case reports. *Homeopathy* 2020;109:191–97.

SEZNAM SODELUJOČIH DRUŽB

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.

NOVARTIS PHARMA SERVICES INC. Podružnica v Sloveniji

PLIVA / TEVA

Boehringer Ingelheim RCV, podružnica Ljubljana

Novo Nordisk d.o.o.

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.

KAMELA, KI JE
POSTALA MASTERCHEF



ŽENSKA, KI IMA MESEC
BREZ MIGRENSKEGA GLAVOBOLA

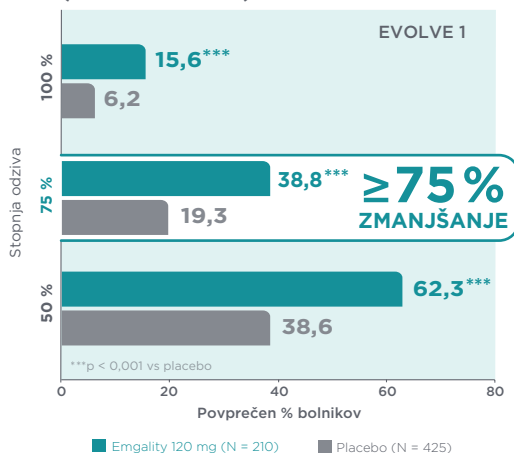


LE ENO OD TEGA JE MOGOČE Z ZDRAVILOM EMGALITY®

Ponudite bolnikom Emgality za mesec brez migrenskih glavobolov¹

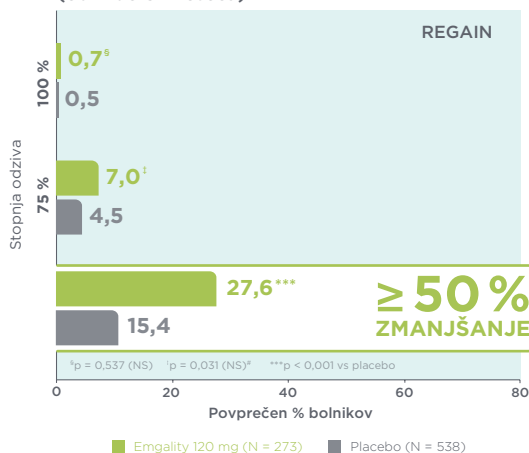
Epizodna migrena

Povprečno zmanjšanje mesečnih MHD
(od 1. do 6. meseca)¹⁻³



Kronična migrena

Povprečno zmanjšanje mesečnih MHD
(od 1. do 3. meseca)⁴



Emgality je zdravilo specifično razvito za preprečevanje migrene pri odraslih osebah, ki imajo najmanj 4 migrenske dni na mesec.¹

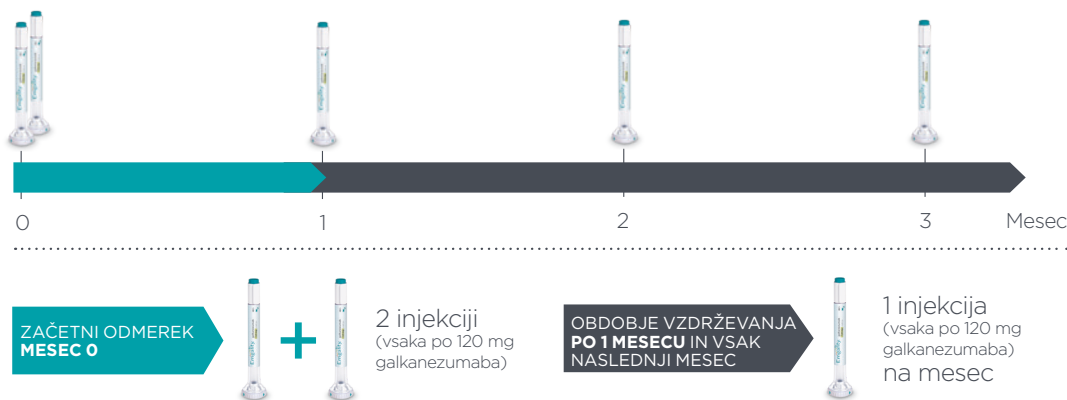
Lilly

Emgality®
galkanezumab injekcija

Odmerjanje zdravila Emgality®1



Na voljo v enostavnem avtoinjektorju brez lateksa z odmerjanjem enkrat na mesec^{1, 5}



Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila

▼ 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. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

Emgality 120 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injeksijskem peresniku

Kakovostna in količinska sestava: En napolnjen injeksijski peresnik vsebuje 120 mg galkanezumaba v 1 ml. Galkanezumab je rekombinantno humanizirano monoklonsko protitelo. **Terapevtska indikacija:** Zdravilo

Emgality je indicirano za profilakso migrene pri odraslih, ki imajo vsaj 4 migrenske dni na mesec. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje morajo uvesti zdravniki, ki imajo izkušnje z diagnostiko in zdravljenjem migrene.

Odmerjanje Priporočeni odmerek je 120 mg galkanezumaba, ki se injicira subkutano enkrat mesečno, z začetnim polnilnim odmerkom 240 mg. Bolnike je treba poučiti, da naj si pozabljeni odmerek čim prej injicirajo in nato nadaljujejo odmerjanje enkrat mesečno. Korist zdravljenja je treba oceniti v treh mesecih od začetka zdravljenja. Nato je potrebo po nadaljevanju zdravljenja priporočljivo redno vrednotiti. Galkanezumab ni primeren za uporabo pri otrocih, mlajših od 6 let, za preprečevanje migrene. **Način uporabe:** subkutana uporaba **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Poročali so o resnih preobčutljivostnih reakcijah, vključno s primeri anafilaksije, angioedema in urtikarije. Če se pojavi resna preobčutljivostna reakcija, je treba dajanje galkanezumaba nemudoma prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Resne preobčutljivostne reakcije se lahko pojavijo v enem dnevu po dajanju galkanezumaba, vendar so poročali tudi o primerih z zapoznelim pojavom. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Na podlagi lastnosti galkanezumaba ni pričakovati farmakokinetičnih interakcij z drugimi zdravili. **Neželeni učinki:** *Zelo pogosti:* bolečina na mestu injiciranja, reakcije na mestu injiciranja *Pogosti:* vrtoglavica, obstipacija, pruritus, izpuščaj. *Občasni:* urtikarija. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Nizozemska **Datum pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom:** 14. november 2018 **Datum zadnje revizije besedila:** 16.7.2021

Režim izdaje zdravila: Rp/Spec – Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika.

Reference: 1. Zadnji veljavni Povzetek glavnih značilnosti zdravila Emgality. 2. Stauffer VL *et al.* JAMA Neurol. 2018;75(9):1080-1088. 3. Skljarevski V *et al.* Cephalalgia. 2018;38(8):1442-1454. 4. Detke HC, *et al.* Neurology. 2018;91(24):e2211-e2221. 5. Stauffer VL *et al.* Patient Prefer Adherence. 2018;12:1785-1795.

POMEMBNO OBVESTILO

To gradivo je namenjeno **samo za strokovno javnost**. Predpisovanje in izdaja zdravila Emgality je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika. Pred predpisovanjem zdravila Emgality preberite celotni in zadnji veljavni Povzetek glavnih značilnosti zdravila Emgality.



Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o., Dunajska cesta 167, 1000 Ljubljana,
telefon 01 / 580 00 10, faks 01 / 569 17 05
PP-GZ-SI-0163, 19.10.2021, Samo za strokovno javnost.

Emgality®
galkanezumab injekcija



**VRNIMO JIM
DNEVE IN TEDNE,
LETO ZA LETOM.**

AIMOVIG. DOLGOTRAJNO PREPREČEVANJE MIGRENE.

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ 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. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

AIMOVIG 70 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
AIMOVIG 140 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

Sestava: En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 70 mg oziroma 140 mg enenumaba. Enenumab je popolnoma humano monoklonsko protiteleso IgG2, pridobljeno s tehnologijo rekombinantne DNK na ovarijskih celicah kitajskega hrčka. **Indikacija:** Zdravilo Aimovig je indicirano za profilakso migrene pri odraslih, ki imajo najmanj 4 migrenske dni na mesec. **Odmerjanje:** Zdravljenje naj uvedejo zdravniki, ki imajo izkušnje z diagnostiko in zdravljenjem migrene. Priporočeni odmerek je 70 mg enenumaba enkrat na vsake 4 tedne. Nekaterim bolnikom lahko koristi odmerek 140 mg enkrat na vsake 4 tedne. En-140 miligramski odmerek je treba dati bodisi z eno subkutano injekcijo po 140 mg ali z dvema subkutanimi injekcijama po 70 mg. V kliničnih študijah se je pokazalo, da je pri večini bolnikov z odzivom na zdravljenje prišlo do kliničnih koristi v 3 mesecih. O prekinitvi zdravljenja je treba razmisliti pri bolnikih, pri katerih po 3 mesecih zdravljenja ne pride do odziva. Po preteku tega obdobja je priporočeno redno ocenjevanje potrebe po nadaljnjem zdravljenju. **Starejši (stari 65 let ali več):** Pri starejših bolnikih zdravila Aimovig niso proučevali. Prilagajanje odmerkov ni potrebno, ker starost ne vpliva na farmakokinetiko enenumaba. **Okvara ledvic/okvara jeter:** Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic ali jeter prilagajanje odmerkov ni potrebno. **Pediatrična populacija:** Varnost in učinkovitost zdravila Aimovig pri otrocih, starih manj kot 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. **Način uporabe:** Zdravilo Aimovig je namenjeno subkutani uporabi. Predvidoma si zdravilo Aimovig injicirajo bolniki sami po tem, ko so se za to ustrezno usposobili. Injekcije lahko bolniku daje tudi druga oseba, ki se je za to ustrezno usposobila. Injekcijo je mogoče dati v trebuh, stegno ali v zunanji del nadlakti (izbira nadlakti je primerna samo v primeru, da injekcijo daje bolniku druga oseba). Mesta injiciranja je treba menjati, poleg tega pa se injekcije ne sme dati na predel, kjer je koža občutljiva, podpluta, pordeela ali trda. Injicirati je treba celotno vsebino napolnjenega injekcijskega peresnika z zdravilom Aimovig. Vsak napolnjen injekcijski peresnik je samo za enkratno uporabo in je namenjen apliciranju vsebine v celoti, tako da v peresniku ni nobenega ostanka. Podrobna navodila za odmerjanje so navedena v Navodilu za uporabo. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Bolniki z določenimi pomembnimi srčno-žilnimi boleznimi niso bili vključeni v klinične študije. O teh bolnikih ni na voljo nobenih varnostnih podatkov. Snemljiv pokrovček napolnjenega injekcijskega peresnika z zdravilom Aimovig vsebuje suh naravni lateks iz kavčuka, ki lahko pri posameznikih, ki so preobčutljivi na lateks, povzroča alergijske reakcije. V obdobju trženja zdravila so poročali o resnih preobčutljivostnih reakcijah, kar vključuje izpuščaj, angioedem in anafilaktične reakcije. Te reakcije se lahko pojavijo v nekaj minutah, od katerih pa lahko pride več kot teden dni po odmerjanju zdravila. Zaradi navedenega je treba bolnike opozoriti na simptome, ki so povezani s preobčutljivostnimi reakcijami. Če pride do resne oziroma hude preobčutljivostne reakcije, je treba uvesti ustrezno zdravljenje in prekiniti zdravljenje z enenumabom. Pri uporabi enenumaba so poročali o obstipaciji, tudi z resnimi zapleti. V nekaterih od teh primerov je bila potrebna hospitalizacija, vključno s primeri, pri katerih je bil potreben kirurški poseg. Obstipacija v anamnezi ali sočasna uporaba zdravil, ki so povezana z zmanjšano motiliteto prebavil, lahko povečata tveganje za hujšo obliko obstipacije in možnost zapletov zaradi obstipacije. Bolnike je treba opozoriti na tveganje za obstipacijo in jim naročiti, naj poiščejo zdravniško pomoč, če obstipacija ne izveni ali se poslabša. V primeru hude obstipacije je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja. Sledljivost: Za izboljšanje sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije danega zdravila. **Interakcije:** Presnovni procesi v povezavi s monoklonskimi protitelesi predvidoma ne vplivajo na izpostavljenost drugim sočasno uporabljanim zdravilom. V študijah pri zdravih prostovoljcih niso opazili interakcij s peroralnimi kontraceptivi (z etinilestradiolom oziroma norgestimatom) ali s sumatriptanom. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Podatki o uporabi enenumaba pri nosečnicah so omejeni. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja. Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi zdravila Aimovig bolje izogibati. Ni znano, ali se enenumab izloča v materino mleko. Znano je, da se humani imunoglobulini G izločajo v materino mleko v prvih nekaj dneh po porodu, kmalu nato pa se njihova koncentracija zniža na nizko raven, vendar iz tega razloga tveganja za dojenega otroka v tem kratkem obdobju ni mogoče izključiti. Kasneje je mogoče razmisliti o uporabi zdravila Aimovig med dojenjem, če je to klinično potrebno. Študije na živalih ne kažejo vpliva na plodnost pri ženskah in moških. **Neželeni učinki:** **pogosti:** preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaksijo, angioedemom, izpuščajem, otekanjem/edemi in urtikarijo, obstipacija, pruritus, mišični spazmi, reakcije na mestu injiciranja; **pogostnost neznan:** razjede v ustih, alopecija, izpuščaj. **Imunogenost:** V obdobju dvojno slepega zdravljenja v kliničnih študijah je do razvoja protiteles proti enenumabu prišlo pri 6,3 % bolnikov (56/884) izmed tistih, ki so prejeli odmerek 70 mg enenumaba (med njimi je pri 3 prišlo do nevtralizirajoče aktivnosti *in vitro*), ter pri 2,6 % bolnikov (13/504) izmed tistih, ki so prejeli odmerek 140 mg enenumaba (med katerimi pri nobenem ni prišlo do nevtralizirajoče aktivnosti *in vitro*). V študiji z odprtim zdravljenjem, ki je trajalo do 256 tednov, je do razvoja protiteles proti enenumabu prišlo pri 11,0 % bolnikov (25/225) izmed tistih, ki so prejeli samo odmerek 70 mg ali 140 mg zdravila Aimovig v celotnem poteku študije (med njimi je pri 2 prišlo do nevtralizirajoče aktivnosti *in vitro*). Razlogov protiteles proti enenumabu ni vplival na učinkovitost in varnost zdravila Aimovig. **Način/režim izdajanja:** Rp/Spec. **Imetnik dovoljenja za promet:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merriam Road, Dublin 4, Irska. **Opozorilo:** Pred predpisovanjem natančno preberite zadnji odobreni povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Podrobnejše informacije so na voljo pri:** Novartis Pharma Services Inc., Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana, Slovenija. **Datum zadnje revizije skrajšanega povzetka glavnih značilnosti zdravila:** junij 2021

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.



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 neučinkovitosti 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 KOLICINSKE 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 (četrtno 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, pordeči ali otredli. 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. Za podrobnejša navodila o dajanju zdravila glejte. **POVZETEK KONTRAINDIKACIJ:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **POVZETEK POSEBNIH OPOZORIL IN PREDVIDNOSTNIH UKREPOV:** Sledljivost: Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila. Preobčutljivost: Pri uporabi fremanezumaba so občasno poročali o preobčutljivostnih reakcijah, kot so izpuščaj, pruritus, urtikarija in otekanje. O reakcijah so večinoma poročali od nekaj ur do en mesec po uporabi zdravila. Večinoma so bile blage do zmerno, nekatere pa so vodile do prekinitve zdravljenja ali zahtevale zdravljenje s kortikosteroidi. Če se pojavi preobčutljivostna reakcija, je treba razmisliti o prekinitvi uporabe fremanezumaba in uvesti ustrezno zdravljenje. **POVZETEK MEDESEBOJNEGA 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 mesto injiciranja (bolečina [24%], induracija [17%], eritem [16%] in pruritus [2%]). **POROČANJE O DOMNEVNIM 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:** 23. junij 2021.



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. Glejte poglavje 4.8 v SmPC, kako poročati o neželenih učinkih.

1. AJOVY 225 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi - Povzetek glavnih značilnosti zdravila, TEVA GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Nemčija, september 2020. 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. 6. Cowan RP et al. Patient preference for dosing regimen and perception of dosing flexibility with fremanezumab for chronic or episodic migraine: results from a web-based, patient survey following completion of a 1-year extension study. Poster predstavljen na: American Headache Society 61st Annual Scientific Meeting; July 11–14, 2019; Philadelphia PA. 7. Sacco S et al. J Headache Pain 2019; 20(1): 6.

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

Datum priprave informacije: januar 2022. 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-00012

V SLOVENIJI EDINO DOSTOPNO
ANTIKOAGULACIJSKO ZDRAVILO
S SPECIFIČNO PROTIUČINKOVINO^{1, 14}

VAŠE PREDVIDEVANJE BOLNIKOVA PRIHODNOST

PRADAXA®



Vedno znova
potrjena varnost²⁻¹⁴



Zagotovljeno izničenje učinka
prinaša dodatno varnost¹

Pradaxa®
dabigatran eteksilat

Praxbind®
idarucizumab

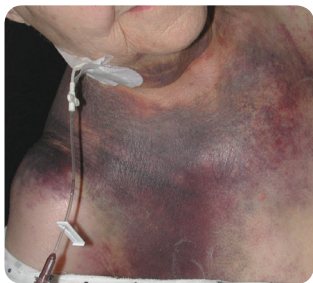
Closing the Circle



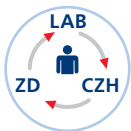
1. Povzetek značilnosti zdravila Praxbind® 09/2020. 2. Connolly SJ et al. N Engl J Med. 2009; 361(12): 1139–1151. 3. Connolly SJ et al. N Engl J Med. 2010; 363(19): 1875–1876. 4. Connolly SJ et al. Circulation. 2013; 128(3): 237–243. 5. Deitelzweig S et al. Curr Med Res Opin. 2016; 32(3): 573–582. 6. Graham DJ et al. Circulation. 2015; 131(2): 157–164. 7. Larsen TB et al. Am J Med. 2014; 127(7): 650–656. 8. Larsen TB et al. Am J Med. 2014; 127(4): 329–336. 9. Lauffenburger JC et al. J Am Heart Assoc. 2015; 4(4): e001798. 10. Lin I et al. Abstract, presented at the ESC Congress 2015, August 29–September 2, London, UK; 2015; 36: P6215. 11. Seeger JD et al. Thromb Haemost. 2016; Oct 8: 1–13. [Epub ahead of print]. 12. Tepper P et al. Abstract, presented at the ESC Congress 2015, August 29–September 2, London, UK; 2015; 36(339). 13. Villines TC et al. Thromb Haemost. 2016; Oct 8: 1–9. [Epub ahead of print]. 14. Povzetek značilnosti zdravila Pradaxa® 01/2022.

V kolikor imate medicinsko vprašanje v povezavi z zdravilom podjetja Boehringer Ingelheim, Podružnica Ljubljana, Vas prosimo, da pokličete na telefonsko številko 01/5864-000 ali pošijete vaše vprašanje na elektronski naslov: medinfo@boehringer-ingelheim.com.

Verjetno ste že kdaj prej videli takšne klinične slike ... obenem so bolniki imeli podaljšan aPTČ*¹



Torej ste videli več pridobljene hemofilije, kot se vam zdi.



OBRNITE SE NA:

Svoj laboratorij in center za zdravljenje hemofilije (CZH)¹⁻³



PREVERITE:

Nikdar ne dopustite, da bi podaljšan aPTČ ostal nepojasnen^{1,3}



OBVLADAJTE KRVAVITEV:

Redka, toda življenje ogrožujoča motnja strjevanja krvi z deležem umrljivosti do 22 %⁴



Viri:

1. Collins P, et al. BMC Res Notes 2010;3:161.
2. Huth-Kuhne A, et al. Haematologica 2009;94(4):566–575.
3. Kruse-Jarres, R. et al. Am J Hematol 2017;92(7):695–705.
4. Green D, Lechner K. Thromb Haemost 1981;45(3) 200-203.

* aktiviran parcialni tromboplastinski čas

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Ime zdravila: NovoSeven 1 mg (50 k.i.e.); NovoSeven 2 mg (100 k.i.e.); NovoSeven 5 mg (250 k.i.e.) prašek in topilo za raztopino za injiciranje

Sestava: Aktivirani eptakog alfa je rekombinantni koagulacijski faktor VIIa (rFVIIa) in je na voljo v naslednjih oblikah: 1 mg/vialo, 2 mg/vialo ali 5 mg/vialo.

Indikacije: Zdravljenje krvavitve in preprečevanje krvavitve pri operacijah ali invazivnih postopkih pri bolnikih: s prirojenjo hemofilijo z zaviralci koagulacijskih faktorjev VIII ali IX > 5 BU ali bolnikih, pri katerih je pričakovano visok anamnestičen odziv na FVIII ali FIX; s pridobljeno hemofilijo; s prirojenim pomanjkanjem FVII; z Glanzmannovo trombastenijo s trenutno ali preteklo refraktarnostjo proti transfuzijam trombocitov, ali če trombociti niso takoj na voljo.

Odmerjanje in način uporabe: *Hemofilija A ali B z zaviralci ali pričakovanim velikim anamnestičnim odzivom:* Zdravilo NovoSeven je treba dati čim prej po začetku krvavitve. Priporočeni začetni odmerki je 90 µg na kg telesne mase. Trajanje zdravljenja in interval med injicijami se razlikujeta glede na to, kako huda je krvavitev, invazivni postopek ali operacija. Pediatrična populacija: Trenutne klinične izkušnje ne zahtevajo splošno drugačnega odmerjanja pri otrocih in pri odraslih, čeprav je očistek pri otrocih hitrejši. Pediatrični bolniki utegnejo zato potrebovati večje odmerke rFVIIa za doseganje podobne koncentracije v plazmi, kot je dosežena pri odraslih bolnikih. Blage do zmerno krvavitve (vključno z zdravljenjem na domu): 1) 2 do 3 injicije 90 µg na kg telesne mase, aplicirane v triurnih presledkih. Če je potrebno nadaljnje zdravljenje, se lahko aplicira dodatni odmek 90 µg na kg telesne mase. 2) Ena posamična injicija 270 µg na kg telesne mase. Zdravljenje na domu ne sme trajati več kot 24 ur. Nadaljnje zdravljenje na domu pride v poštev šele po posvetu s centrom za zdravljenje hemofilije. Resne krvavitve: Priporočen začetni odmek je 90 µg na kg telesne mase; odmerjanje na dve uri do kliničnega izboljšanja. Če je indicirano nadaljnje zdravljenje, je mogoče odmerni interval postopoma podaljševati. Večjo krvavitve lahko zdravite 2 do 3 tedne ali še dalj, če je klinično upravičeno. Invazivni postopki ali operacija: Tik pred posegom je treba dati začetni odmek 90 µg na kg telesne mase. Odmerjanje ponovite v 2- do 3-urnih presledkih v prvih 24 do 48 urah. Po večjih operacijah z odmerkom nadaljujte v 2- do 4-urnih presledkih 6 do 7 dni. Odmerni interval je potem mogoče podaljšati na 6 do 8 ur za nadaljnja 2 tedna. Zdravljenje lahko traja 2 do 3 tedne, dokler ni končano celjenje. *Pridobljena hemofilija:* Začetni odmek je 90 µg na kg telesne mase. Trajanje zdravljenja in presledki med injicijami se razlikujeta glede na izrazitost krvavitve oz. potrebne invazivne postopke ali operacije. Začetni odmerni interval mora biti od 2 do 3 ure. Ko je dosežena hemostaza, je mogoče odmerni interval postopoma podaljševati na 4, 6, 8 ali 12 ur za toliko časa, kot je indicirano zdravljenje. *Pomanjkanje faktorja VII:* Za zdravljenje in preprečevanje krvavitve pri odraslih in otrocih, ki so prestali operacijo ali invazivni postopek, aplicirajte od 15 do 30 µg na kg telesne mase na 4 do 6 ur, dokler ni dosežena hemostaza. Odmerek in pogostnost injiciranja je treba prilagoditi posamezniku. Pridobljene klinične izkušnje v dolgotrajni profilaksi v pediatrični populaciji, mlajši od 12 let in s hudim kliničnim fenotipom, so omejene. Odmerek in pogostnost injiciranja za profilakso morata temeljiti na kliničnem odzivu in morata biti prilagojena posamezniku. *Glanzmannova trombastenija:* Za zdravljenje krvavitve in za preprečevanje krvavitve pri bolnikih, ki so prestali operacijo ali invazivne postopke, aplicirajte 90 µg (razpon od 80 do 120 µg) na kg telesne mase v 2-urnih presledkih (od 1,5 do 2,5 ure). Za zagotovitev učinkovite hemostaze je treba aplicirati vsaj tri odmerke. Priporočeni način uporabe je bolusna injicija, ker se ob stalni infuziji lahko pojavi neučinkovitost. Pri bolnikih, ki niso refraktarni, so trombociti prva izbira zdravljenja. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino, katero koli pomožno snov ali mišje, hrčkove ali goveje beljakovine. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** V patoloških stanjih, pri katerih je lahko tkivni faktor izražen znatneje kot normalno, obstaja med zdravljenjem z zdravilom NovoSeven možno tveganje za trombotične dogodke ali indukcije diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK). Takšne okoliščine lahko vključujejo bolnike z napredovano aterosklerotično boleznijo, zmečkaninami, septikemijo ali DIK. Zaradi tveganja trombotičnih zapletov morate zdravilo NovoSeven uporabljati previdno tudi pri bolnikih z anamnezo koronarne bolezni, bolnikih z boleznijo jeter, bolnikih po operacijah, novorojenčkih in bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za trombotične pojave ali DIK. Zdravilo NovoSeven lahko vsebuje sledi mišij, govejih in hrčkov beljakovin, zato obstaja pri bolnikih neznatna možnost za pojav preobčutljivosti nanje. V primeru hudih krvavitve je treba zdravilo aplicirati v bolnišnici, po možnosti tam, kjer so specializirani za zdravljenje bolnikov s hemofilijo z zaviralci koagulacijskih faktorjev VIII in IX – če to ni mogoče, pa v tesnem sodelovanju z zdravnikom, specializiranim za zdravljenje hemofilije. Če krvavitve ni moč obvladati, je obvezno zdravljenje v bolnišnici. Pri bolnikih s pomanjkanjem faktorja VII je treba pred in po uporabi zdravila NovoSeven nadzirati protrombinski čas in koagulacijsko aktivnost FVII. Če aktivnost FVIIa ne doseže pričakovane ravni ali krvavitve po zdravljenju s priporočenimi odmerki ni obvladana, obstaja sum na tvorbo protiteles in opraviti je treba preiskavo nanje. Pri bolnikih s pomanjkanjem FVII, ki so prejeli zdravilo NovoSeven med operacijo, so poročali o pojavu tromboze. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Tveganje za možne interakcije med zdravilom NovoSeven in koncentratu koagulacijskih faktorjev ni znano. Izogibati se je treba sočasni uporabi koncentratov protrombinskega kompleksa, tako aktiviranih kot neaktiviranih. Omejene izkušnje sočasne uporabe antifibrinolitikov in zdravila NovoSeven kažejo, da antifibrinolitiki pri bolnikih s hemofilijo zmanjšajo izgubo krvi med operacijami, zlasti pri ortopedskih operacijah in operacijah v predelih z izrazito fibrinolitično aktivnostjo (npr. ustna votlina). Na podlagi predklinične študije rFVIIa in rFXIII ni priporočljivo uporabljati v kombinaciji. **Nosečnost in dojenje:** Iz previdnosti se je uporabi zdravila NovoSeven med nosečnostjo bolje izogniti. Ni znano, ali se rFVIIa pri človeku izloča v materino mleko. Pri odločitvi za nadaljevanje ali prekinitev dojenja oz. za nadaljevanje ali prekinitev zdravljenja z zdravilom NovoSeven je treba upoštevati korist dojenja za otroka in korist zdravljenja z zdravilom NovoSeven za žensko. **Neželeni učinki:** Občasni neželeni učinki: venski trombotični dogodki, izpuščaji, srbenje in urtikarija, zmanjšan terapevtski odziv, pireksija. *Redki neželeni učinki:* diseminirana intravaskularna koagulacija in povezani laboratorijski izvidi, vključno s povečano koncentracijo D-dimera in zmanjšano koncentracijo AT, koagulopatija, navzea, reakcija na beločino na mestu injiciranja, preobčutljivost, zvišanje razgradnih produktov fibrina, zvišanje alanin-aminotransferaze, alkalne fosfataze, laktat-dehidrogenaze in protrombina, glavobol, arterijski trombotični dogodki, angina pectoris. **Neželeni učinki z neznano pogostnostjo:** anafilaktična reakcija, zardevanje, angioedem, tromb v srcu. Izkušnje po prihodu zdravila na trg kažejo, da pri bolnikih s hemofilijo A ali B ni poročil o zaviranih protitelesih proti zdravilu NovoSeven ali FVII. Med opazovalnim registrskim spremljanjem bolnikov s prirojenim pomanjkanjem FVII je bil v obdobju po začetku trženja opisan pojav inhibicijskih protiteles. Pojav protiteles proti zdravilu NovoSeven in FVII je edini neželeni učinek zdravila, opisan v kliničnih preskušanjih bolnikov s pomanjkanjem faktorja VII, izpostavljenih zdravilu NovoSeven (pogostnost: pogosto). V nekaterih primerih so imela ta protitelesa zaviralen učinek *in vitro*. Prisotni so bili dejavniki tveganja, ki bi lahko pripomogli k razvoju protiteles, med njimi predhodno zdravljenje s človeško plazmo in/ali faktorjem VII, pridobljenim iz plazme, huda mutacija gena FVII in preveliko odmerjanje zdravila NovoSeven. Bolnike s pomanjkanjem faktorja VII, ki se zdravijo z zdravilom NovoSeven, je treba spremljati glede protiteles. Če je zdravilo NovoSeven uporabljeno pri bolnikih zunaj odobrenih indikacij, so arterijski trombotični dogodki pogosti. Ker varnost in učinkovitost zdravila NovoSeven izven odobrenih indikacij nista bili dokazani, se ga izven indikacij naj ne uporablja. Trombotični dogodki lahko povzročijo zastoj srca. Pri bolnikih s pridobljeno hemofilijo je bilo ugotovljeno, da se pogostejše pojavljajo arterijski trombotični dogodki, venski trombotični dogodki, angina pectoris, siljenje na bruhanje, pireksija, eritematozni izpuščaji in zvišanje razgradnih produktov fibrina. **Vrsta ovjnine in vsebina:** viala s praškom in napolnjena injektivska brizga s topilom. **Način in režim izdaje zdravila:** H/Rp. **Imetnik dovoljenja za promet:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Danska. **Datum zadnje revizije besedila:** oktober 2019.

Pred predpisovanjem preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila!

Samo za strokovno javnost.

NovoSeven® je zaščiten blagovna znamka v lasti družbe Novo Nordisk Health Care AG, Švica.

**spreminjamo
hemofilijo**

Podrobnejše informacije o zdravilu so na voljo pri:

Novo Nordisk d.o.o., Šmartinska cesta 140, Ljubljana,

T 01 810 8700, E info@novonordisk.si,

S www.novonordisk.si ali www.novonordisk.com.

SK20NS00007, september 2020



