

Sekcija za glavobol - Združenje nevrologov pri  
Slovenskem zdravniškem društvu



Uredili:  
Bojana Žvan  
Marjan Zaletel  
Matija Zupan

MIGRENA 2023



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

## **MIGRENA 2023**

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

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

Ljubljana, april 2023





# MIGRENA 2023

Izdalo in založilo: Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni

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

Jezikovni pregled: Jezikovna zadruga Soglasnik

Oblikovanje in priprava za tisk: Gregor Jurgele

Naklada: 250 izvodov

Maloprodajna cena: 10 €

Ljubljana, april 2023

© 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) (2023 ; online)

Migrena 2023 [Elektronski vir] : zbornik poglavij strokovnega srečanja in učbenik za zdravnike, zdravstvene delavce in študente Medicinske in Zdravstvene fakultete / uredili 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. - E-zbornik. - Ljubljana : Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni, 2023

ISBN 978-961-7168-02-0  
COBISS.SI-ID 148527619

Izdajo publikacije sta omogočila:

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



## KAZALO

---

Žvan B., Zaletel M., Zupan M.	Predgovor - Migrena 2023	13
Žvan B., Zaletel M., Zupan M.	Preface — Migraine 2023	15
Hojs Fabjan T.	Recenzija publikacije Migrena 2023	17
Hojs Fabjan T.	Review of the textbook Migraine 2023	19
Zupan M.	Personalizirana medicina pri migreni / Personalized medicine in migraine	21
Demarin V., Derke F., Morović S.	Migraine and sex hormones / Migrena in spolni hormoni	33
Popit M.	Odkrivanje sekundarnega glavobola / Detection of secondary headache	43
Zaletel M.	Izzivi in spoznanja o preventivnem zdravljenju migrene z monoklonskimi protitelesi / Challenges and findings about preventive treatment in migraine using monoclonal antibodies	55
Notar L.	Izkušnje iz realnega življenja pri preventivnem zdravljenju migrene / Real-life experience in preventive treatment of migraine	65
Renner Primec Z.	Preventivno zdravljenje migrene z mPT proti CGRP pri mladostnikih / The preventive treatment of migraine with anti-CGRP mabs in adolescents	73
Žvan B.	Vydura – vse v enem / Vydura – all in one	81
Magdič J.	Uporaba botulinskega toksina A pri migreni / The use of botulinum toxin A in migraine	91
Vudrag B.	Ali so zaviralci proti CGRP učinkoviti pri zdravljenju glavobola v rojih? / Are anti-CGRP inhibitors effective in the treatment of cluster headaches?	97
Budinčević H., Marčinko Budinčević A., Dalić B.	Could anti-CGRP inhibitors be effective in the treatment of post-traumatic headaches? / Ali bi lahko bili inhibitorji proti CGRP učinkoviti pri zdravljenju posttravmatskega glavobola?	103
Vuković Cvetković V.	Chronic migraine or idiopathic intracranial hypertension? / Kronična migrena ali idiopatska intrakranialna hipertenzija?	109
Požlep G.	Prekinitev bolečinskega kroga pri migreni in nevralgiji trigeminusa / Breaking the pain cycle in migraine and trigeminal neuralgia	117

Žvan B., Zaletel M., Zupan M.	Kako lahko telemigrena izboljša zdravljenje migrene? / How can telemigraine improve migraine treatment?	121
Šoštarič Podlesnik M.	Posodobljene smernice Evropskega združenja za glavobol (EHF) 2022 za preventivno zdravljenje migrene / European headache federation (EHF) 2022 updated guidelines for the preventive treatment of migraine	129
Zaletel M., Žvan B., Zupan M., Požlep G., Magdič J., Šoštarič Podlesnik M., Vudrag B., Popit M.	Predlog algoritma za zdravljenje migrenskih epizod / Proposal for an algorithm for the treatment of migraine episodes	143
Damnjanović D., Turk Z.	Posebna masaža zatilja HumanUP pri osebah s cervikalnim sindromom / Special HumanUP neck massage for people with cervical syndrome	157
Sevšek M., Xhevat L., Skačej-Friedrich H.	Vizualni sneg: pogost spremljevalec migrene / Visual snow: a high comorbidity with migraine	173
Narić D., Možina K., Šušterič S.	Vloga delovnega terapevta in fizioterapevta pri obravnavi bolnika z migreno – izkušnje iz tujine / The role of occupational therapists and physiotherapists in the treatment of patients with migraine - experiences from abroad	177
Lucija Glas K.	Migrena 5 – zdravljenje primera z individualizirano klasično homeopatijo z zaporedjem treh homeopatskih zdravil – poročilo primera / Migraine 5 – treatment of case with individualised classical homeopathy using a sequence of three homeopathic medicines – a case report	179

## SEZNAM AVTORJEV

---

**doc. dr. Hrvoje Budinčević, dr. med.**

Sveti Duh University Hospital, Department of Neurology,  
Stroke and Intensive Care Unit,  
Sveti Duh 64, 10000 Zagreb, Croatia  
in

Josip Juraj Strossmayer University of Osijek,  
Faculty of Medicine, Department of Neurology and Neurosurgery,  
Ulica Josipa Huttlera 4, 31000 Osijek, Croatia  
E-pošta: hbudinceciv@gmail.com

**Berislav Dalić, dr. med.**

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

**mag. Damnjan Damnjanović**

Univerza v Novem mestu, Fakulteta za zdravstvene vede,  
Na Loko 2, 8000 Novo mesto  
E-pošta: ddamnjan@gmail.com

**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

**Filip Derke, dr. med.**

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

Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Dental Medicine and  
Health, Department of Psychiatry and Neurology,  
Crkvena ulica 21, 31000 Osijek, Croatia  
E-pošta: fderke@kbd.hr

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

Zdravstveno svetovanje in homeopatsko zdravljenje, Katarina Lucija Glas, s. p.,  
Slamnikarska cesta 3 B, 1230 Domžale  
in

Zdravstveni dom Litija,  
Partizanska pot 8 A, 1270 Litija  
E-pošta: katarina.glas@gmail.com

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

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

**doc. dr. Xhevat Lumi, dr. med.**

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Očesna klinika,  
Grablovičeva ulica 46, 1000 Ljubljana  
E-pošta: xhlumi@hotmail.com

**asist. Jožef Magdič, dr. med.**

Univerzitetni klinični center Maribor, Klinika za nevrologijo,  
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor  
E-pošta: jozef.magdic@ukc-mb.si

**Anita Marčinko Budinčević, dr. med.**

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

**asist. prof. Sandra Morović, dr. med.**

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

**Klavdija Možina, dipl. del. ter., MSc.**

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Nevrološka klinika,  
Služba za nevrorehabilitacijo,  
Zaloška cesta 2 A, 1525 Ljubljana

**Dragan Narić, dipl. fiziot.**

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Nevrološka klinika,  
Služba za nevrorehabilitacijo,  
Zaloška cesta 2 A, 1525 Ljubljana

**Luka Notar, dr. med.**

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Nevrološka klinika,  
Klinični oddelek za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo,  
Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana  
in  
Splošna bolnišnica Jesenice,  
Specialistična ambulantna dejavnost posameznih medicinskih strok,  
Cesta maršala Tita 112, 4270 Jesenice  
E-pošta: luka.notar@kclj.si

**Matjaž Popit, dr. med.**

Splošna bolnišnica Murska Sobota, Interni oddelek, Nevrološki odsek,  
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

**izr. prof. dr. Zvonka Rener Primec, dr. med.**

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Pediatrična klinika,  
Klinični oddelek za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo,  
Bohoričeva ulica 20, 1525 Ljubljana  
in  
Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Katedra za pediatrijo,  
Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana  
E-pošta: zvonka.rener@mf.uni-lj.si

**Miha Sevšek, dr. med.**

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Očesna klinika,  
Grablovičeva ulica 46, 1000 Ljubljana  
E-pošta: sevsek.miha88@gmail.com

**Helena Skačej-Friedrich, dr. med.**

Zdravstveni dom dr. Adolfa Drolca Maribor, Očesna otroška ambulanta,  
Vošnjakova ulica 2, 2000 Maribor  
E-pošta: helena.skacej@gmail.com

**prim. asist. mag. Marija Šoštarič Podlesnik, dr. med.**

Splošna bolnišnica Celje, Nevrološki oddelek,  
Oblakova ulica 5, 3000 Celje  
E-pošta: marija.sostaric@sb-celje.si

**Sanja Šušterič, dipl. del. ter.**

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Nevrološka klinika,  
Služba za nevrorehabilitacijo,  
Zaloška cesta 2 A, 1525 Ljubljana

**prim. prof. dr. Zmago Turk, dr. med.**

Univerza v Mariboru, Medicinska fakulteta,  
Taborska ulica 8, 2000 Maribor  
E-pošta: zmago.turk@gmail.com

**Borna Vudrag, dr. med.**

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

E-pošta: borna.vudrag@gmail.com

**dr. Vlasta Vuković Cvetković, dr. med.**

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

E-pošta: vlasta.vukovic@uclmail.net

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

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

in

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Kirurška klinika,  
Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok,  
Zaloška cesta 2, 1525 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



## PREDGOVOR - MIGRENA 2023

---



*»Po 21 letih spoprijemanja z migreno me krepi prepričanje, da BO nekaj delovalo za prekinitev migrene – prej ali slej.« Andreja*

*»Misel 'Kar te ne ubije, te okrepi' mi daje moč, da preživim migrenski napad. Telesno sem morda šibka kot jagnje, toda psihično in čustveno sem Čudežna ženska, ker upam in verjamem v boljše čase.« Branka*

*»Upanje, da bo tudi tega nekoč konec, mi daje moč, da preživim napade migrene. Morda jih imam pogosto, morda so dolgotrajni, a vem, da drugi trpijo prav toliko ali bolj kot jaz, in verjamem, da bo nekoč konec ... Da bo prišel dan, ki bo prinesel življenje brez migrene.« Beno*

*»Sredi migrene najdem moč tako, da se spomnim, da bom nekega dne lahko pomagala komu z migreno, tako da bom z njim delila svoje izkušnje.« Erika*

V ambulantah, kjer se zdravniki srečujemo z osebami, ki trpijo zaradi migrene, slišimo nešteto podobnih zgodb. Iz vseh veje upanje, celo prepričanje, da bo nekoč zanje konec trpljenja.

Med najpomembnejša spoznanja patofiziologije migrene se uvrščajo mehanizmi nastanka glavobola pri migreni, kjer ima peptid v povezavi z genom za kalcitonin (CGRP) nevromodularno vlogo nocicepcije na področju možganskih struktur. Ta spoznanja so privedla do učinkovitega sodobnega zdravljenja migrene. Zato smo v naši publikaciji največ poglavij namenili preventivnemu zdravljenju migrene z monoklonskimi protitelesi proti CGRP, pri čemer so številne relevantne klinične študije ter klinična praksa v vsakdanjem življenju potrdile njihov učinek in varnost. Zaradi učinkovitosti in varnosti monoklonskih protiteles proti CGRP se – sicer plašno, vendar nezadržno – zdravila uveljavljajo tudi pri mladostnikih, predvsem zaradi dokazov iz vsakdanje klinične prakse.

Danes, ko v Sloveniji že tretje leto uporabljamo monoklonska protitelesa proti CGRP, kliniki z velikim olajšanjem in zadovoljstvom poslušamo izpovedi naših bolnikov z migreno, ki nas krepijo pri našem delu in v nas vzbujajo ustvarjalnost.

*»Ob zdravljenju z novimi biološkimi zdravili sem prvič v življenju začutila, da je možno živeti brez bolečine, kronične utrujenosti po napadih in strahu, kdaj se bo migrena spet pojavila. Zame je to nov svet.« Saša*

*»Ob novih bioloških zdravilih se spet z večjim veseljem rekreiram, saj mi gibanje na zraku, ob vetru, mrazu in tudi na soncu ne povzroča več napadov migrene.« Maja*

*»Ko začutim, da se migrena vrača, popijem kozarec vode in mirno čakam napad. Pa nič, prav nič se ne zgodi, napada ni. Še vedno ne morem verjeti, da so mi nova zdravila življenje postavila na glavo, in kar naj ostane tako.« Krista*

*»Hvala napredku v medicini in moji nevrologinji, da sta mi pomagala premagati migreno.« Miha*

Izpovedi bolnikov pričajo o pričakovanju boljšega življenja in resničnem izboljšanju njihovega duhovnega življenja, ki jim ga je omogočil antagonizem CGRP. Slednji prispeva k telesnemu zdravju, vitalnosti, razpoloženju in umski aktivnosti, ki so temelj človekovega obstoja in bivanja na tem svetu.

*Bojana Žvan, Marjan Zaletel, Matija Zupan*

## PREFACE — MIGRAINE 2023

---

*"After 21 years of dealing with migraine, I am convinced that sooner or later something WILL work against it." —Andreja*

*"The thought 'What doesn't kill you makes you stronger' gives me the strength to survive migraine attacks. Physically I may be as weak as a lamb, but mentally and emotionally I am Wonder Woman because I hope and believe in better times." —Branka*

*"The hope that one day this too will end gives me the strength to survive migraine attacks. I may have them often, they may be long-lasting, but I know that others suffer just as much or more than I do, and I believe that one day it will be over... That one day, my life will be migraine-free." —Beno*

*"In the midst of a migraine attack, I find strength in reminding myself that one day I will be able to help someone suffering from migraine by sharing my experience with them." —Erika*

In clinics where doctors treat people suffering from migraine, we hear countless similar stories. They all bear a message of hope, even the conviction that one day their suffering will end.

Among the most important findings in the pathophysiology of migraine are the mechanisms of migraine headache development, where a calcitonin gene-related peptide (CGRP) plays a neuromodular role in nociception in brain structures. These insights have led to effective modern migraine treatments. That is why we have devoted most of the chapters to the preventive treatment of migraine with anti-CGRP monoclonal antibodies, where a number of relevant clinical studies and clinical practice in everyday life have confirmed their efficacy and safety. The efficacy and safety of anti-CGRP monoclonal antibodies have led to a timid but steady uptake of these medicinal products in adolescents, mainly due to evidence from everyday clinical practice.

Today, as we are in our third year of using monoclonal antibodies against CGRP in Slovenia, it is with great relief and satisfaction that we listen to the testimonies of our migraine patients, which show us that we are on the right path and fuel our creativity.

*"After trying new biological medicinal products, I felt for the first time in my life that it was possible to live without pain, chronic fatigue after attacks and the fear of when my migraine will return. It's a brand new world for me." —Saša*



*"With the new biological medicinal products, I am enjoying sports again, because when I am outdoors, the wind, the cold and even the sun no longer give me migraines." —Maja*

*"When I feel a migraine coming, I drink a glass of water and calmly wait for the attack. But nothing ever happens, the migraine just doesn't come. I still can't believe that new medicinal products have turned my life around, and it can stay that way." —Krista*

*"Thanks to my neurologist the advances in medicine I was able to overcome my migraine." —Miha*

Patients' testimonies show that they expect a better life and a real improvement in their spiritual life made possible by CGRP antagonism. It contributes to physical health, vitality, a better mood and mental activity, which are the foundation of human existence and well-being.

*Bojana Žvan, Marjan Zaletel, Matija Zupan*



Uredniki: Bojana Žvan, Marjan Zaletel, Matija Zupan

Migrena je v strokovni javnosti vse bolj prepoznavna kot biopsihosocialna bolezen, ki ima velik učinek na družbo in posameznika. Bolnike onesposablja pri družabnem življenju in je vzrok odsotnosti z dela ter zmanjšane delovne storilnosti, vse to pa vpliva na slabšo kakovost življenja.

V zadnjih letih je pomembno napredovalo znanje o patofiziologiji migrene, zato je velik del učbenika namenjen predstavitvi uporabne vrednosti tega v klinični medicini. Med najpomembnejša védenja s tega področja se uvršča razumevanje mehanizma nastanka glavobola pri migreni, kjer ima peptid v povezavi z genom za kalcitonin (CGRP) nevromodularno vlogo nocicepcije na področju možganskih struktur. Slednje s pridom uporabljamo v klinični praksi in gre za učinkovito sodobno zdravljenje migrene. V učbeniku je več poglavij namenjenih preventivnemu zdravljenju z monoklonskimi protitelesi proti CGRP, kar je v klinični praksi tudi potrdilo njihov koristen učinek. Slednje je navedeno v začetnih poglavjih, kjer avtorji obravnavajo preventivno in akutno zdravljenje migrene. V poglavju o personalizirani medicini in migreni avtor poudarja, da je odziv na zdravljenje odvisen od posameznika, njegovih bioloških in socialnih značilnosti, ki jih je treba upoštevati pri izbiri preventivnega zdravljenja. V poglavju o rimegepantu najdemo informacije o delovanju majhnih molekul gepantov, zaviralcev receptorjev CGRP. Glede na peroralno uporabo, dokazano učinkovitost in varnost zdravila, ki ga hkrati lahko uporabljamo za akutno in preventivno zdravljenje, tako kliniki kot bolniki upamo, da ga bomo lahko čim prej začeli predpisovati svojim bolnikom v luči »vse v enem«. V poglavju o izzivih in spoznanjih o preventivi migrene je izpostavljeno breme migrene zaradi onesposobljenosti, ki jo povzroča. Spregovori se o epizodnem in medepizodnem bremenu, ki ga lahko učinkovito obvladujemo z monoklonskimi protitelesi proti CGRP. Zaradi različnega prijemališča antagonizma CGRP na tanka vlakna lahko gepante s pridom kombiniramo z botulin toksinom pri kronični migreni, kar podrobneje predstavlja poglavje o botulin toksinu in atogepantu pri migreni. V ta sklop poglavij se uvršča tudi tema o uporabi monoklonskih protiteles proti CGRP v mladostniški populaciji, kjer se antagonizem CGRP šele uvaja. Prav tako kot v pediatriji je antagonizem CGRP novost pri zdravljenju glavobola v rojih in posttravmatskem glavobolu, kar obravnavajo posebna poglavja v učbeniku. V poglavju o telemigreni je ponujena rešitev, kako lahko osebam z migreno razširimo in izboljšamo dostop do specialistične oskrbe in odpremo nove možnosti, da več bolnikov prejme ustrezno (napredno) zdravljenje, vključno z obravnavo v usmerjenem multidisciplinarnem timu. Poglavje o migreni in spolnih hormonih podrobneje navaja njihovo vlogo pri nastanku migrenskih epizod. V učbeniku sta tudi poglavji o sekundarnem glavobolu, in sicer poglavje o idiopatski intrakranialni hipertenziji, ki obravnava aktualne vidike na problematiko in odkrivanje sekundarnega glavobola ter

podaja najnovejše praktične pristope. Nepogrešljivo je poglavje o prekinitvi bolečinskega kroga pri migreni in trigeminalni bolečini z intervencijskimi metodami, ki se s pridom uporabljajo v evropskih centrih za glavobol in bi jih morali bolj uporabljati v slovenskem prostoru. Ne nazadnje sta del učbenika poglavje o posodobljenih smernicah evropskega združenja za glavobol (EHF) 2022 za preventivo zdravljenja migrene in predlog Sekcija za glavobol SZD o algoritmu za akutno zdravljenje migrene. Predstavljene so klinične usmeritve, ki temeljijo na sodobnih spoznanjih o varnosti in učinkovitosti antagonizma CGRP v preventivnem in akutnem zdravljenju migrene.

Učbenik je pomembna pridobitev v slovenskem prostoru in ga toplo priporočam za posodobitev dosedanjega znanja specialistov ter specializantov različnih strok medicine. Koristen je tudi kot učbenik za študente medicine, ki poglobljajo svoje znanje o migreni in jih zanimajo najnovejša spoznanja.

Avtorjem publikacije Migrena 2023 čestitam za dobro napisana poglavja, ki so zasnovana na širokih strokovnih temeljih, podprtih z znanstvenimi dokazi. Čestitke tudi urednikom za zanimiv izbor tem ter opravljeno ogromno delo.

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

## REVIEW OF THE TEXTBOOK MIGRAINE 2023

---



Editors: Bojana Žvan, Marjan Zaletel, Matija Zupan

In the scientific community, migraine is increasingly recognized as a biopsychosocial disease that has a profound impact on society and the individual. It cripples patients' social life and causes absence from work and reduced work performance, all of which contribute to a poorer quality of life.

In recent years, knowledge of the pathophysiology of migraine has advanced significantly, and a large part of the textbook is devoted to presenting its usefulness in clinical medicine. One of the most important advances in this field is the understanding of the mechanism of migraine headache, where a calcitonin gene-related peptide (CGRP) plays a neuromodular role in nociception in brain structures. The latter is widely used in clinical practice and is an effective modern treatment for migraine. Several chapters in the textbook are devoted to preventive treatment with anti-CGRP monoclonal antibodies, which have been shown to be beneficial in clinical practice. The latter is mentioned in the opening chapters, where the authors discuss preventive and acute treatment of migraine. In the chapter on personalized medicine and migraine, the author emphasizes that the response to treatment depends on the individual and their biological and social characteristics, which should be taken into account when choosing a preventive treatment. The chapter on rimegepant provides information on the function of small molecule gepants, inhibitors of CGRP receptors. Given its oral use, proven efficacy and safety, and the fact that it can be used for acute and preventive treatment at the same time, both physicians and patients hope that we will be able to start prescribing it to our patients as soon as possible in the light of the all-in-one approach. The chapter on challenges and lessons for migraine prevention highlights the burden of migraine due to the disability it causes. It is not only the episodic burden that is discussed, but also the inter-episodic burden that can be effectively managed with anti-CGRP monoclonal antibodies. Due to the different site of CGRP antagonism on thin fibres, gepants can be usefully combined with botulinum toxin in chronic migraine, as detailed in the section on botulinum toxin and atogepant in migraine. This set of chapters also covers the use of anti-CGRP monoclonal antibodies in the adolescent population, where CGRP antagonism is still being introduced. As in paediatrics, CGRP antagonism represents an innovation in the treatment of cluster headache and post-traumatic headache, which is discussed in separate chapters in the textbook. The chapter on TeleMigraine offers a solution on how we can expand and improve access to specialist care for people with migraine and open up new opportunities for more patients to receive appropriate (advanced) treatment, including treatment by a specialist multidisciplinary team. The chapter on migraine and sex hormones details their role in the formation of migraine episodes. The textbook also includes two chapters on secondary headache, and one on

idiopathic intracranial hypertension, which discusses current perspectives on the problem and detection of secondary headache and provides the latest practical approaches. The chapter on breaking the pain cycle in migraine and trigeminal pain with intervention methods is indispensable, as it is widely used in European headache centres and should be more widely used in Slovenia. The final part of the textbook consists of chapters on the updated European Headache Federation (EHF) 2022 Guidelines for the Prevention of Migraine and a proposal for an algorithm for the acute treatment of migraine proposed by the Section for Headache of the SMA. They present clinical guidelines based on current knowledge on the safety and efficacy of CGRP antagonism in the preventive and acute treatment of migraine.

The textbook is an important asset in the Slovenian context and I highly recommend it for updating the current knowledge of specialists and trainee specialists in various medical disciplines. It is also useful as a textbook for medical students who are furthering their knowledge of migraine and are interested in the latest findings.

I congratulate the authors of Migraine 2023 for the well-written chapters, which are based on their expert knowledge and supported by scientific evidence. Congratulations also to the editors for the interesting selection of topics and the great work they have done.

*Prof. Tanja Hojs Fabjan, MD, PhD*



# PERSONALIZIRANA MEDICINA PRI MIGRENI

## PERSONALIZED MEDICINE IN MIGRAINE

Matija Zupan

### POVZETEK

Posamezniki z migreno se med seboj pomembno razlikujejo v pridruženih boleznih in odzivu na zdravljenje, kar vpliva na njegovo uspešnost. V personalizirani medicini se ne osredotočamo rigidno na bolezen, ampak na bolnika kot posameznika z njemu lastnimi biološkimi in socialnimi značilnostmi ter potrebami, ki jim prilagodimo obravnavo. Na farmakokinetiko zdravil lahko pomembno vplivajo starost, spol, etnična pripadnost in indeks telesne mase. Izraz precizna medicina se nanaša na prilagajanje zdravljenja posamezniku zlasti na podlagi njegovega genetskega ustroja, a v obravnavi migrene še nima vidnega mesta. V raziskavah resničnega življenja (RRŽ) pridobivajo dokaze o učinkovitosti in prenosljivosti zdravljenja v širokem spektru populacij. V raziskavi PEARL preučujejo učinkovitost in varnost fremanezumaba v evropski klinični praksi. Vmesna analiza je pokazala pomembno zmanjšanje povprečnega števila mesečnih migrenskih dni pri vseh oblikah migrene, vključno s posamezniki s pridruženo arterijsko hipertenzijo in psihiatričnimi boleznimi, ki so bili v pomembnem deležu izključeni iz registracijskih raziskav. Pomembno se je zmanjšala poraba abortivnih zdravil. Najpogostejša neželena učinka sta bila eritem in srbečica na mestu aplikacije. V manjših predhodnih RRŽ fremanezumaba so ugotovili pomembno zmanjšanje porabe anksiolitikov in antidepresivov. Ugodne učinke fremanezumaba na migreno so zaznali pri posameznikih, neodzivnih na druga monoklonska protitelesa (mPT) proti CGRP in botulinusni toksin, ter pri tistih s čezmerno rabo abortivnih zdravil. Pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo fremanezumab ni bil povezan s povišanjem krvnega tlaka. Na podlagi nakopičenih spoznanj, h katerim so bistveno pripomogle RRŽ, v aktualnih evropskih smernicah že predlagajo mPT proti CGRP kot zdravila prvega izbora v preventivi migrene.

**Ključne besede:** fremanezumab, migrena, monoklonska protitelesa proti CGRP, personalizirana medicina, raziskave resničnega življenja

### SUMMARY

Individuals with migraine vary significantly in their comorbidities and response to treatment, which affects its success. In personalized medicine, we do not focus rigidly on the disease, but on the patient as an individual with his or her own biological and social characteristics and needs, to which we adapt the treatment. The pharmacokinetics of drugs can be significantly influenced by age, sex, ethnicity and body mass index. The term precision medicine refers to the adaptation of treatment to the individual, based in particular on his or her genetic makeup, which is studied by pharmacogenomics, but does not

yet play a prominent role in the treatment of migraine. Real-life studies (RLS) provide evidence of treatment effectiveness and tolerability across a wide range of populations. The ongoing PEARL study is examining the effectiveness and safety of fremanezumab in European clinical practice. An interim analysis showed a significant reduction in the mean number of monthly migraine days in all types of migraine, including in individuals with associated arterial hypertension and psychiatric diseases, who were excluded from registration studies. There has been a significant reduction in the consumption of abortive drugs. The most common side effects were application site erythema and pruritus. A significant reduction in the consumption of anxiolytics and antidepressants was found in the smaller preliminary RLSs of fremanezumab. Beneficial effects on migraine were observed in individuals unresponsive to other anti-CGRP monoclonal antibodies and botulinum toxin and in those with excessive use of abortive medications. In patients with arterial hypertension, fremanezumab was not associated with an increase in blood pressure. Based on accumulated knowledge, to which RLSs have significantly contributed, anti-CGRP monoclonal antibodies have already been proposed in the current European guidelines as drugs of first choice for the prevention of migraine.

**Keywords:** anti-CGRP monoclonal antibodies, fremanezumab, migraine, personalized medicine, real-life evidence studies

## UVOD

Posamezniki z migreno so izredno heterogena skupina bolnikov, ki se med seboj pomembno razlikujejo v samih pojavnih oblikah migrene, pridruženih boleznih, zdravilih, psihosocialnih okoliščinah in odzivu na zdravljenje (1). V tradicionalnem pristopu k zdravljenju se osredotočamo na bolezen, ki določa posameznika, in ga poskušamo uvrstiti v rigidne terapevtske sheme (2). V anglosaški literaturi se je udomačil izraz »one-size-fits-all approach«. V nasprotju z njim pa se v personalizirani medicini osredotočamo na bolniku – posamezniku lastne značilnosti, kot so pretekle in aktualne pridružene bolezni, zdravila, genetski in presnovni profil ter okolje, ki pomembno vplivajo na odzivnost na zdravljenje (3–5). Izraz precizna medicina se nanaša na prilagajanje zdravljenja posamezniku na podlagi njegovega genetskega ustroja, ki ga preučuje farmakogenomika, in podatkovnega rudarjenja, a v obravnavi migrene zaradi številnih ovir, kot je odsotnost zanesljivih bioloških označevalcev, še nima vidnega mesta (6). Z boljšim razumevanjem posameznikove prognoze in napovedjo odziva na zdravljenje lahko optimiziramo izbiro zdravil, njihovih odmerkov in trajanja zdravljenja (3–5). To je izjemno pomembno pri posameznikih z migreno, ki imajo številne pridružene bolezni (srčno-žilne, možgansko-žilne, psihiatrične in ortopedske), ki zapletejo obravnavo, med drugim tudi zaradi interakcij med zdravili (3, 7), hkrati pa so posamezniki z migreno neredko neodzivni na zdravljenje (8). Da bi optimizirali obravnavo posameznikov z migreno, moramo prepoznati njihove potrebe in se izogibati standardiziranim pristopom (9). To v praksi pomeni prepoznavo bolnikovih

preferenc in dejavnikov, ki vplivajo na adherenco pri zdravljenju in bolnikovo zadovoljstvo. Ključno je bolnikom prilagojeno izobraževanje o prednostih, tveganjih in realističnih pričakovanjih dolgoročnega uspeha zdravljenja (9). Cilj je opolnomočenje bolnikov, ki tako postanejo aktivni partnerji v terapevtskem procesu. K dolgoročni adherenci bolnikov odločilno pripomoreta komunikacija z ustreznim spremljanjem in bolnikovim preferencam prilagojeno odmerjanje zdravil (9).

S prihodom preventivnih, za migreno specifičnih monoklonskih protiteles (mPT) proti CGRP in gepantov v klinično prakso so se možnosti za individualizacijo zdravljenja posameznikov z migreno izjemno povečale (3, 4). Na primeru fremanezumaba, uveljavljenega humaniziranega mPT, usmerjenega proti CGRP, bomo v prispevku razpravljali o posamezniku prilagojeni obravnavi migrene.

## **POSAMEZNIKOVE ZNAČILNOSTI, KI VPLIVAJO NA UČINKOVITOST ZDRAVIL**

Demografske in antropometrične značilnosti posameznika z migreno, kot so spol, starost, indeks telesne mase (ITM) in etnična pripadnost (genetski ustroj), lahko odločilno vplivajo na farmakokinetiko zdravil proti CGRP (10). Za prilagoditev zdravljenja posamezniku so izjemnega pomena pridružene bolezni, zlasti srčno-žilne, možgansko-žilne in psihiatrične, ki lahko pomenijo (relativne) kontraindikacije za abortivna (triptani) in preventivna zdravila (zdravila proti CGRP) pri migreni. Vedno več pa je podatkov o pozitivnih napovednih dejavnikih učinkovitosti zdravil pri posamezniku z migreno (11, 12).

### **Spol, starost in ITM**

Spol vpliva na razlike v hormonskem statusu, telesni masi, prostornini plazme, deležu maščevja v telesu, presnovni poti citokroma P (CYP) in koncentraciji plazemskih beljakovin (10). Starost lahko vpliva na pretok krvi skozi jetra in presnovo substratov v citokromskem sistemu CYP3A, kot so gepanti (10). Razlike v ITM lahko vplivajo na koncentracijo plazemskih beljakovin in porazdelitev zdravil proti CGRP v maščevju (10). Na presnovo zdravil proti CGRP, zlasti gepantov, lahko vplivajo polimorfizmi encimov CYP in možne interakcije med zdravili (3, 10).

### **Genetski ustroj**

Genetska raznolikost lahko vpliva na presnovne encime, zlasti na presnovno pot CYP (10). Številna abortivna in preventivna zdravila za zdravljenje migrene, kot so triptani, nesteroidni antirevmatiki in triciklični antidepresivi, se presnavljajo

prek encimov sistema CYP-450. Genetske značilnosti posameznika imajo lahko pomemben vpliv na učinkovitost in toksičnost zdravil, saj ima do 10 % (3) ljudi slabo razvito presnovo prek CYP2D6, ki spada v encimsko družino CYP-450 in prek katerega se presnavlja do 25 % predpisanih zdravil (13). Napovedovanje možnih interakcij med zdravili ter med zdravili in genomom pri posamezniku omogoča optimizacijo terapevtskih strategij. Izogibamo se zdravilom, ki imajo pomembne interakcije med seboj ali s funkcionalnim biokemičnim profilom posameznika (3, 4). Tako lahko zmanjšamo verjetnost za neučinkovito zdravljenje zaradi odpovedi zdravil, ki bi se pri posamezniku utegnila presnavljati neoptimalno (3, 4).

Strategija, s katero lahko presežemo interakcije med zdravili, so nova zdravila, kot so mPT, ki se ne presnavljajo po običajnih poteh, ampak prek retikuloendotelijskega sistema (3).

## **VPLIV PRIDRUŽENIH BOLEZNI**

Številni bolniki z migreno imajo pridružene bolezni, med katerimi najpogosteje ugotavljamo nespečnost, anksioznost v do 58 % in depresijo v do 47 % (14, 15). Sama migrena, zlasti z avro, je dejavnik tveganja za možgansko-žilne in srčno-žilne bolezni. Pridružene bolezni so pomembne, saj vplivajo na izraženost migrene, adherenco pri jemanju zdravil zoper migreno, povečajo možnost zapletov migrene in pomembno vplivajo na izbor abortivnega in preventivnega zdravljenja migrene. CGRP kot vazodilatatorni peptid in senzitivator v živčevju je ključna, ne pa edina molekula v migrenski patofiziologiji. V fizioloških razmerah antagoniziranje učinkov CGRP ni pomembno, je pa delovanje CGRP protektivno v patoloških razmerah, saj zaviranje njegovega delovanja lahko vpliva na nastanek in napredovanje hipertenzivnih stanj, ima kardioprotektivno vlogo pri srčnem popuščanju in ishemiji, zaščitno vlogo pri možganski ishemiji in vazospazmu po subarahnoidni krvavitvi (16, 17).

## **KLINIČNI NAPOVEDNI DEJAVNIKI ODZIVA NA ZDRAVILA PROTI CGRP**

Vedno več je podatkov o pozitivnih kliničnih napovednih dejavnikih učinkovitosti zdravil proti CGRP pri posamezniku z migreno, ki izvirajo iz raziskav resničnega življenja (RRŽ) (11, 12). Možni klinični pozitivni napovedni dejavniki odziva na mPT proti CGRP so nižja starost, enostranska bolečina, dopaminergični simptomi in večja pogostnost migrenskih epizod, med negativnimi napovednimi dejavniki pa izstopajo pridružene hujše psihiatrične bolezni in število predhodnih neuspešnih terapevtskih strategij (11, 12). Zanesljivih bioloških označevalcev odziva na zdravila proti CGRP v klinični praksi še nimamo. Na Kliničnem oddelku za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo na Nevrološki kliniki v Ljubljani pa smo v zadnjih letih raziskovali možgansko-žilno odzivnost na CGRP pri preiskovancih z migreno in brez nje s pomočjo transkranialne doplerske sonografije, ki bi bila lahko temelj za (para)klinični

model za določanje odzivnosti na mPT proti CGRP in bi v svojem bistvu lahko predstavljala biološki označevalec (18–23).

## **KAJ NAM O UČINKOVITOSTI IN VARNOSTI MPT PROTI CGRP POVEDO RAZISKAVE RESNIČNEGA ŽIVLJENJA?**

Randomizirane nadzorovane raziskave (RNR) so običajne registracijske raziskave zdravil, ki omogočajo najbolj nepristransko oceno učinkovitosti (angl. »efficacy«) in varnosti zdravila v natančno opredeljeni skupini preiskovancev (24). Iz tega po drugi strani izvirajo pomembne omejitve v posploševanju izidov RNR na širšo populacijo, s kakršno se srečujemo v vsakodnevni klinični praksi (24–26). RRŽ omogočajo pridobitev dokazov o učinkovitosti zdravila v resnični, vsakodnevni klinični praksi na širokem spektru populacij, za katero se je v anglosaški literaturi uveljavil izraz »effectiveness«, v slovenskem jeziku pa zanj nimamo posebnega izraza. »Efficacy« se torej nanaša na učinkovitost zdravila v »idealnih« razmerah RNR, »effectiveness« pa na njegovo učinkovitost v vsakdanji klinični praksi, ki jo raziskujemo v RRŽ. Te lahko podajo pomembne nove informacije o učinkovitosti in varnosti zdravila v klinični praksi, ki so dopolnitev znanih dejstev iz RNR, prvenstveno za tiste posameznike, ki so bili izključeni iz RNR. V zadnjem desetletju dokazi iz resničnega življenja postajajo vse bolj pomembni pri zagotavljanju kliničnih podatkov, na katerih temelji klinična praksa. Hkrati so pomembni za regulatorne organe, plačnike storitev, klinične raziskovalce in ne nazadnje same bolnike (25). V nadaljevanju predstavljamo pregled RRŽ na primeru mPT proti CGRP fremanezumaba.

### **RRŽ FREMANEZUMABA**

Fremanezumab, humanizirano mPT proti CGRP, usmerjeno proti ligandu CGRP, se je v RNR izkazal z učinkovitostjo in varnostjo v primerjavi s placebom (27–30). Fremanezumab je registriran v Evropi za preventivo migrene pri odraslih bolnikih z vsaj štirimi mesečnimi migrenskimi dnevi (MMD) (31). Ob znanih omejitvah RNR so preizkušali fremanezumab za pridobitev dokazov iz resničnega življenja o njegovi učinkovitosti in varnosti v nekaterih praviloma manjših RRŽ (11, 32–34). Poteka raziskava PEARL (35), v kateri bodo pridobili podatke o učinkovitosti (»effectiveness«) in varnosti fremanezumaba v evropski klinični praksi.

### **Raziskava PEARL**

#### ***Zasnova raziskave PEARL***

V panevropski RRŽ PEARL (angl. »Pan-European Real Life«) pridobivajo dokaze iz resničnega življenja o učinkovitosti in varnosti fremanezumaba pri kronični (KM) in epizodični migreni (EM) v klinični praksi (35). Raziskava PEARL je 24-mesečna

multicentrična prospektivna opazovalna raziskava faze IV, ki jo izvajajo v 11 evropskih državah, v približno sto centrih za obravnavo glavobola, v katero nameravajo vključiti približno 1100 bolnikov (35). Primarni izid predstavlja delež bolnikov, ki dosežejo vsaj 50-odstotno zmanjšanje povprečnega števila MMD v šestih mesecih po prvem odmerku fremanezumaba (35). Med sekundarne izide štejejo spremembe od izhodiščnih vrednosti v povprečnem številu MMD, lestvicah onesposobljenosti zaradi migrene, kot sta MIDAS in HIT-6, in povprečnem številu dni, ko bolniki uporabljajo abortivna zdravila (35). Preučujejo adherenco in perzistenco pri zdravljenju s fremanezumabom in razloge za opustitev in znova uvedbo zdravila. Učinkovitost fremanezumaba bodo ločeno ovrednotili tudi pri bolnikih, ki so predhodno prejeli drugo mPT proti CGRP v preventivi migrene (35). Na podlagi zaznanih neželenih učinkov bodo ocenili prenašanje in varnost fremanezumaba.

### ***Izidi druge vmesne analize raziskave PEARL***

V začetku septembra 2022 so predstavili izide druge vmesne šestmesečne analize raziskave PEARL na 574 bolnikih. Ob vključitvi v raziskavo je 74 % bolnikov ustrezalo kriterijem za KM. Povprečna starost bolnikov je bila 45 let, dobrih 88 % so predstavljale ženske (36). Pri bolnikih je ob začetku zdravljenja s fremanezumabom migrena povprečno trajala dobrih 16 let. Bolniki so imeli pridružene bolezni, arterijsko hipertenzijo v 9,4 % in depresijo v 13,8 % (36). Druga mPT proti CGRP je predhodno prejemale 11,8 % bolnikov, večina proti receptorju CGRP.

### ***Učinkovitost***

Od 313 bolnikov s podatki za primarni opazovani dogodek jih je 175 (55,9 %) doseglo vsaj 50-odstotno zmanjšanje povprečnega števila MMD v šestih mesecih po uvedbi fremanezumaba (36). Stopnja odziva  $\geq 50$  % je bila 69,4 % (50/72) pri bolnikih z EM in 51,9 % (125/241) pri bolnikih s KM (36). Na začetku, 6. mesec oziroma 12. mesec so bile povprečne ocene MMD 14,8, 6,7 in 6,4 za vse bolnike; 10,1, 3,8 in 2,3 za bolnike z EM; in 16,5, 7,6 in 6,9 za bolnike s KM (36). Povprečno zmanjšanje MMD od izhodišča v 6. mesecu je bilo  $-8,0$  za vse bolnike,  $-5,7$  za bolnike z EM in  $-8,7$  za bolnike s KM. Pri vseh bolnikih je bilo povprečno zmanjšanje od izhodišča  $-8,5$  dneva v 9. mesecu in  $-8,3$  dneva v 12. mesecu (36). Na začetku, 6. mesec oziroma 12. mesec so bili povprečni rezultati lestvice MIDAS 87,2, 27,9 in 27,3 za vse bolnike, povprečni rezultati lestvice HIT-6 pa 66,2, 56,2 in 55,4 za vse bolnike (36). Bolniki so v 6. mesecu po uvedbi fremanezumaba v povprečju uporabljali abortivna zdravila 6,7 dneva manj (36).

## *Varnost*

Fremanezumab so bolniki na splošno prenašali dobro, s samo enim z zdravilom povezanim resnim neželenim učinkom (disfonija) in nekaj neželenimi učinki, ki so povzročili prekinitev jemanja fremanezumaba. Od 897 bolnikov v analizi varnosti zdravila je 224 (25 %) bolnikov poročalo o vsaj enem neželenem učinku, od tega 159 (17,7 %) o vsaj enem z zdravilom povezanim neželenem učinku (36). Najpogostejši neželeni učinek (upoštevajte tiste, ki so jih navajali vsaj 3 % v analizo zajetih bolnikov) je bil eritem na mestu aplikacije pri 5,4 % in srbečica na mestu aplikacije pri 3,3 % (36). Zdravljenje s fremanezumabom se je zaradi neželenih učinkov prekinilo pri 2,2 % bolnikov (36).

## **Druge RRŽ fremanezumaba**

### ***Učinkovitost***

V treh prospektivnih RRŽ fremanezumaba, s podobno zasnovjo kot raziskava PEARL, v katerih so zajeli po nekaj sto bolnikov, je bilo opazovalno obdobje dolgo od 12 tednov (11) do 24 mesecev (33). Povprečno število MMD se je znižalo za 4,6 (11) do 10 (32). Stopnja odziva  $\geq 50$  % je bila med 48,7 % po 24 tednih (33) in 76,5 % po 12 tednih (11). Transformacija KM v EM se je zgodila pri 75 %, pri čemer je bila nižja starost pozitiven napovednik učinka fremanezumaba (11). Bolniki, ki so bili neodzivni na onabotulinum toksin A, so s fremanezumabom v 66 % dosegli stopnjo odziva  $\geq 50$  % (32). Čezmerna raba abortivnih zdravil ni vplivala na učinek fremanezumaba, saj je 65 % bolnikov doseglo manj kot 8 MMD (32). V podskupini bolnikov, ki se niso odzivali na druga mPT proti CGRP v preventivi migrene, je po preliminarnih podatkih zdravljenje s fremanezumabom privedlo do stopnje odziva  $\geq 50$  % v 31,6 % v primerjavi s 53,5 % brez predhodnega zdravljenja z mPT proti CGRP (33). V vmesni analizi raziskave FINESSE je 153 bolnikov, pri katerih druga mPT proti CGRP predhodno niso bila učinkovita (v 89,5 % so predhodno prejeli erenumab, v 5 % galkanezumab, v 5 % pa obe mPT), navajalo  $\geq 50$ -odstotno zmanjšanje MMD po treh mesecih zdravljenja po uvedbi fremanezumaba v 43 % (37). Prospektivni dokazi iz resničnega življenja torej podpirajo učinkovitost fremanezumaba v pomembnem zmanjšanju MMD pri bolnikih, ki se niso odzivali na druga mPT proti CGRP. Retrospektivna RRŽ fremanezumaba iz ZDA na skoraj 1000 bolnikih je prikazala skoraj 75-odstotno adherenco in 75-odstotno perzistenco vsaj 6 mesecev, pri čemer pa je bilo četrletno odmerjanje, nepresenetljivo, povezano z večjo adherenco (34). Hkrati so se pri bolnikih z depresijo, ki so predhodno neuspešno poskusili dve do štiri različne skupine preventivnih zdravil, zmanjšali MMD za  $\geq 50$  % v 81,8 %, pri bolnikih z anksioznostjo pa v 80 % po 6 mesecih zdravljenja s fremanezumabom (38).

## **Varnost**

Podanalize v skupinah bolnikov z depresijo in anksioznostjo, ki so prejeli fremanezumab, so pokazale signifikantno zmanjšanje predpisovanja antidepresivov (izhodiščno v 68,6 %, po zdravljenju v 56,4 %) in nesignifikantno zmanjšanje porabe anksiolitikov (izhodiščno v 55 %, po zdravljenju v 47,2 %) (34). Kot je pokazala retrospektivna analiza Ameriške agencije za hrano in zdravila (angl. FDA Adverse Events Reporting System, FAERS), je mPT proti CGRP erenumab, ki učinkuje neposredno na receptor CGRP, lahko povezan s pojavom ali poslabšanjem arterijske hipertenzije (AH) (39). Nasprotno pa je fremanezumab pri bolnikih s pridruženo AH povzročil nesignifikantno znižanje vrednosti krvnega tlaka (34). Zaprtje je bil poglavitni neželeni učinek erenumaba v danski RRŽ, zaradi katerega so bolniki opustili zdravljenje v 7,3 % (40), zato priporočajo previdnost pri njegovi uporabi pri posameznikih z anamnezo zaprtja (41). Domnevajo, da je zaprtje pri erenumabu posledica njegovega zaviranja tako receptorjev CGRP kot tudi receptorjev amilina (42, 43). Kot je pokazala analiza FAERS, pa zaprtje ni med prvimi desetimi najpogostejšimi stranskimi učinki ne pri fremanezumabu ne pri galkanezumabu (44).

## **PERSONALIZIRANA MEDICINA PRI MIGRENI – ZDAJ?**

Uporaba personalizirane medicine je pri migreni še v povsem začetnih fazah, vendar v smernicah za obravnavo migrene Evropske federacije za glavobol (angl. European Headache Federation, EHF) iz leta 2022 zaključujejo, da podatki iz RRŽ in RNR že vodijo k individualizaciji zdravljenja. Ta zajema prilagoditve v trajanju zdravljenja in medsebojnem kombiniranju zdravil, hkrati pa izpostavlja zagotavljanje varnega zdravljenja (41). Smernice EHF priporočajo mPT kot preventivna zdravila prvega izbora pri bolnikih z migreno ob upoštevanju njihove anamneze, pridruženih bolezni in bremena migrene (41).

V smernicah EHF iz leta 2019 na osnovi mnenja strokovnjakov ne priporočajo uporabe mPT proti CGRP pri srčno-žilnih in možgansko-žilnih boleznih ter hudih duševnih motnjah, saj te skupine bolnikov niso bile vključene v RNR anti-CGRP mPT (45). V registracijskih randomiziranih nadzorovanih raziskavah mPT proti CGRP sicer ni bilo resnih stranskih srčno-žilnih oz. možgansko-žilnih učinkov zaviranja CGRP. RNR govorijo v prid dolgoročni varnosti in minimalnemu vplivu fremanezumaba na krvni tlak pri bolnikih s sočasno arterijsko hipertenzijo, ki ga je zdravilo v nekaterih kohortah nesignifikantno znižalo. mPT proti CGRP torej niso absolutno kontraindicirana pri bolnikih s sočasnimi srčno-žilnimi in možgansko-žilnimi boleznimi ter duševnimi motnjami. Ključni so urejenost dejavnikov tveganja za žilne bolezni, prejetje ustrezne sekundarne farmakopreventive, urejen življenjski slog in stabilna faza žilnih bolezni (npr. 3–6 mesecev po akutnem dogodku). Pri sočasnih duševnih motnjah sta pomembna njihovo ustrezno zdravljenje in nadzor psihiatra. Nedvomno potrebujemo nadaljnje RRŽ dolgoročne varnosti mPT proti CGRP pri vseh skupinah bolnikov, ki jih registracijske RNR niso zajele. mPT proti CGRP



pri teh skupinah bolnikov so terapevtski izziv, pri katerem sta nujna dodatna previdnost in individualno odločanje, kar pa je temelj dobre klinične prakse, ki v središče postavlja posameznika z migreno.

Učinkovitost mPT proti CGRP v klinični praksi navadno preverjamo po 12 tednih zdravljenja. V multicentrični prospektivni italijanski raziskavi so ugotavljali odzivnost na mPT proti CGRP po 12 tednih v 61 %, v 39 % pa je bil odziv slab (46). Po več kot 12 tednih, z mediano 20 tednov, pa so beležili ugoden odziv na mPT še pri dodatnih 14 % bolnikov. Avtorji so zaključili, da je terapevtski učinek mPT smiselno oceniti po več kot 12 tednih od uvedbe zdravljenja (46). Pri fremanezumabu je bilo znotraj 12 tednov od uvedbe zdravljenja nanj dobro odzivnih 78,5 % bolnikov, po 12 tednih pa še dodatnih 7,6 % bolnikov (46).

## ZAKLJUČEK

Migrena je izredno heterogena bolezen, pri kateri je odziv na zdravila pogosto nepredvidljiv in odvisen od pridruženih boleznih in drugih značilnosti posameznika, ki lahko odločilno vplivajo na farmakokinetiko zdravil proti CGRP. mPT proti CGRP so se v RRŽ in običajni vsakdanji klinični praksi izkazala z učinkovitostjo v širokih populacijah bolnikov z migreno, ki jih običajno dobro prenašajo. Nadaljnje RRŽ bodo, upamo, odgovorile na vprašanja o učinkovitosti in varnosti mPT pri skupinah bolnikov, ki so bili iz registracijskih RNR izključeni. Fremanezumab se izkazuje z ugodnim varnostnim profilom tudi pri bolnikih z AH in zaprtjem in lahko odločilno prispeva k individualiziranju zdravljenja, ki je osnova personalizirane medicine pri migreni.

## LITERATURA

1. Ashina M, Katsarava Z, Do TP, et al. *Migraine: epidemiology and systems of care. Lancet.* 2021; 397 (10283): 1485–95.
2. *Alliance for patient access. Available at: <https://admin.allianceforpatientaccess.org/wp-content/uploads/2020/01/AfPA-Patient-Centered-Care.pdf> [Dostop december 2022].*
3. Pomes LM, Guglielmetti M, Bertamino E, et al. *Optimising migraine treatment: from drug-drug interactions to personalized medicine. J Headache Pain.* 2019; 20: 1–12.
4. Pomes LM, Gentile G, Simmaco M, et al. *Tailoring treatment in polymorbid migraine patients through personalized medicine. CNS Drugs.* 2018; 32: 559–65.
5. Zhang LM, Dong Z, Yu SY. *Migraine in the era of precision medicine. Ann Transl Med.* 2016; 4: 105.
6. *Progress in Mind. Is precision medicine possible in migraine? Available at: <https://progress.im/en/content/precision-medicine-possible-migraine> [Dostop junij 2022].*
7. Nappi G, Costa A, Tassorelli C, et al. *Migraine as a complex disease: heterogeneity, comorbidity and genotype-phenotype interactions. Conf Cephalal Neurol.* 2017; 27: 91–7.
8. Delussi M, Vecchio E, Libro G, et al. *Failure of preventive treatments in migraine: an observational retrospective study in a tertiary headache centre. BMC Neurology.* 2020; 20: 256.

9. Ashina M, Buse DC, Ashina H, et al. Migraine: integrated approaches to clinical management and emerging treatments. *Lancet*. 2021; 397 (10283): 1505–18.
10. Al-Hassany L, Goadsby PJ, Danser AHJ, et al. Calcitonin gene-related peptide-targeting drugs for migraine: how pharmacology might inform treatment decisions. *Lancet Neurol*. 2022; 21 (3): 284–94.
11. Barbanti P, Egeo G, Aurilia C, et al; Italian Migraine Registry study group. Predictors of response to anti-CGRP monoclonal antibodies: a 24-week, multicenter, prospective study on 864 migraine patients. *J Headache Pain*. 2022; 23 (1): 138.
12. Barbanti P, Aurilia C, Egeo G, et al. Erenumab in the prevention of high-frequency episodic and chronic migraine: Erenumab in Real Life in Italy (EARLY), the first Italian multicenter, prospective real-life study. *Headache*. 2021; 61 (2): 363–72.
13. Nerenz RD. Chapter 32. Pharmacogenomics and Personalized Medicine in the Treatment of Human Diseases in Molecular Pathology (Second Edition). Editor(s): William B. Coleman, Gregory J. Tsongalis. Academic Press, 2018, p. 731–43.
14. Buse DC, Reed ML, Fanning KM, et al. Comorbid and co-occurring conditions in migraine and associated risk of increasing headache pain intensity and headache frequency: results of the migraine in America symptoms and treatment (MAST) study. *J Headache Pain*. 2020; 21: 23.
15. Minen MT, Begasse De Dhaem O, Kroon Van Diest A, et al. Migraine and its psychiatric comorbidities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016; 87 (7): 741–9.
16. Kee Z, Kodji X, Brain SD. The Role of Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP) in Neurogenic Vasodilation and Its Cardioprotective Effects. *Front Physiol*. 2018; 9: 1249.
17. Asioli GM, Butera C, de Boer I, et al; European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS). CGRP and migraine from a cardiovascular point of view: what do we expect from blocking CGRP? *J Headache Pain*. 2019; 20 (1): 27.
18. Visočnik D, Zaletel M, Zupan M, et al. The Responses to CGRP in the Territory of the Posterior Cerebral Artery in Migraine. *Biomed Res Int*. 2022; 2022: 2686689.
19. Visočnik D, Zaletel M, Žvan B, et al. The Vasodilatory Response to CGRP of the Anterior and Posterior Cerebral Circulation in Migraine. *Front Neurol*. 2022; 13: 854134.
20. Visočnik D, Zaletel M, Žvan B, et al. Enhanced Hemodynamic and Clinical Response to aCGRP in Migraine Patients-A TCD Study. *Front Neurol*. 2021; 12: 638903.
21. Visočnik D, Žvan B, Zaletel M, et al. aCGRP-Induced Changes in Cerebral and Systemic Circulation; A TCD Study. *Front Neurol*. 2020; 11: 578103.
22. Zupan M, Zaletel M, Visočnik D, et al. The Influence of Calcitonin Gene-Related Peptide on Cerebral Hemodynamics in Nonmigraine Subjects with Calcitonin Gene-Related Peptide-Induced Headaches. *Biomed Res Int*. 2021; 2021: 5540254.
23. Zupan M, Zaletel M, Visočnik D, et al. Calcitonin gene-related peptide-induced hemodynamic changes in migraine with and without aura. *Acta Neurol Scand*. 2021; 144 (6): 616–22.
24. Blonde L, Khunti K, Harris SB, et al. Interpretation and Impact of Real-World Clinical Data for the Practicing Clinician. *Adv Ther*. 2018; 35 (11): 1763–74.
25. Swift B, Jain L, White C, et al. Innovation at the Intersection of Clinical Trials and Real-World Data Science to Advance Patient Care. *Clin Transl Sci*. 2018; 11 (5): 450–60.
26. Rudrapatna VA, Butte AJ. Opportunities and challenges in using real-world data for health care. *J Clin Invest*. 2020; 130 (2): 565–74.
27. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *N Engl J Med*. 2017; 377 (22): 2113–22.
28. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, et al. Effect of Fremanezumab Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018; 319 (19): 1999–2008.
29. Ferrari MD, Diener HC, Ning X, et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet*. 2019; 394 (10203): 1030–40.

30. Goadsby PJ, Silberstein SD, Yeung PP, et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of fremanezumab in migraine: A randomized study. *Neurology*. 2020. 3; 95 (18): e2487–e99.
31. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Ajovy [Citirano 22. 10. 2022]. Dosegljivo na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ajovy-epar-product-information\\_sl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ajovy-epar-product-information_sl.pdf).
32. Cheng F, Wu Q, Hussain M, et al. Efficacy of Fremanezumab In Resistant and Refractory Chronic Migraine Patients: Real-World Data from The Hull Migraine Clinic, UK. *Adv NeurNeur Sci*. 2022; 5 (2): 45–67.
33. Schankin CJ, Broessner G, Gaul C, et al. Presented at Dreiländertagung - Kopfschmerz: Nervenheilkunde. 2022; 41: 353; V16.
34. Krasenbaum LJ, Pedarla VL, Thompson SF, et al. A real-world study of acute and preventive medication use, adherence, and persistence in patients prescribed fremanezumab in the United States. *J Headache Pain*. 2022; 23 (1): 54.
35. Ashina M, Amin FM, Kokturk P, et al. PEARL study protocol: a real-world study of fremanezumab effectiveness in patients with chronic or episodic migraine. *Pain Manag*. 2021; 11 (6): 647–54.
36. Ashina M, Mitsikostas DD, Faisal AM, et al. Pearl study, Second Interim Analysis; poster. Presented at the Migraine Trust International Symposium (MTIS); 8-11 September 2022; London, United Kingdom.
37. Straube A, et al. Presented at Deutscher Schmerzkongress 2022: P01.09.
38. Driessen MT, Cohen JM, Thompson SF, et al. Real-world effectiveness after initiating fremanezumab treatment in US patients with episodic and chronic migraine or difficult-to-treat migraine. *J Headache Pain*. 2022; 23 (1): 56.
39. Saely S, Croteau D, Jawidzik L, et al. Hypertension: A new safety risk for patients treated with erenumab. *Headache*. 2021; 61 (1): 202–8.
40. Cullum CK, Do TP, Ashina M, et al. Real-world long-term efficacy and safety of erenumab in adults with chronic migraine: a 52-week, single-center, prospective, observational study. *J Headache Pain*. 2022; 23 (1): 61.
41. Sacco S, Amin FM, Ashina M, et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention - 2022 update. *J Headache Pain*. 2022; 23 (1): 67.
42. Falkenberg K, Bjerg HR, Olesen J. Two-Hour CGRP Infusion Causes Gastrointestinal Hyperactivity: Possible Relevance for CGRP Antibody Treatment. *Headache*. 2020; 60 (5): 929–37.
43. Bhakta M, Vuong T, Taura T, et al. Migraine therapeutics differentially modulate the CGRP pathway. *Cephalalgia*. 2021; 41 (5): 499–514.
44. Silberstein SD, et al. Presented at AAN 2020; Abstract published in *Neurology* 2020; 94 (15S): 4315.
45. 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*. 2019; 20 (1): 6.
46. Barbanti P. Presented at AHS 2022: OR-24.



# MIGRAINE AND SEX HORMONES

## MIGRENA IN SPOLNI HORMONI

Vida Demarin, Filip Derke, Sandra Morović

### SUMMARY

The prevalence of migraine is significantly higher in women (18% vs. 6%), who are also more likely to experience more intense and longer-lasting migraines compared to men. Despite their prevalence, their definitive pathogenesis is still an active area of research. It has been noted that puberty and menopause are the periods most associated with migraine in women; up to 70% of female migraine sufferers notice a menstrual association with their headaches. Menstrual-related migraines are reported to be longer, more painful, and more resistant to treatment than non-menstrual-related migraines. The pathophysiology of migraine has proven to be a complex phenomenon and several researchers found that oestrogen is implicated in migraine pathophysiology, though its roles are widespread and still not completely understood. Research in the field of migraine is abundant and inspiring and many new ideas and approaches are under investigation.

**Keywords:** headache, menopause, migraine, sex hormones, women

### POVZETEK

Migrene so bistveno bolj razširjene pri ženskah (18 % proti 6 %), prav tako je večja verjetnost, da bodo imele ženske intenzivnejše in dolgotrajnejše migrene kot moški. Kljub razširjenosti migren njihova patogeneza še vedno predstavlja dejavno raziskovalno področje. Glede na ugotovitve sta puberteta in menopavza obdobji, ki sta pri ženskah najbolj povezani z migrenami; do 70 % žensk, ki trpijo za migreno, opaža povezavo glavobolov z menstruacijo. Migrene, povezane z menstruacijo, naj bi bile daljše, bolj boleče in bolj odporne proti zdravljenju kot migrene, ki niso povezane z menstruacijo. Patofiziologija migren se je izkazala za zapleteno in več raziskovalcev je ugotovilo, da je estrogen vpleten v patofiziologijo migrene, vendar je njegova vloga zelo široka in še vedno ni povsem razumljena. Raziskave migrene so številne in zanimive, preizkušajo se številne nove zamisli in pristopi.

**Ključne besede:** glavobol, menopavza, migrena, spolni hormoni, ženske

### INTRODUCTION

*"When all has been said that can be, mystery still envelops the mechanism of migraine." Sir William Richard Gowers (1845 – 1915)*

Migraine is the second leading cause of worldwide disability. It ranks in the top 20 of the world's most disabling medical illnesses. Over 10% of the population, including children, suffers from migraine. As many as 50 million Europeans suffer from headaches and migraine, many with handicapping effects (1).

The prevalence of migraine is significantly higher in women (18% vs. 6%) (2), who are also more likely to experience more intense and longer-lasting migraines compared to men (3). Despite their prevalence, their definitive pathogenesis is still an active area of research. It has been noted that puberty and menopause are the periods most associated with migraine in women; up to 70% of female migraineurs notice a menstrual association with their headaches (4). Menstrual-related migraines are reported to be longer, more painful, and more resistant to treatment than non-menstrual-related migraine (5). As migraines are more frequent among females, a variety of hormones have been implicated in their pathogenesis; specifically, prior research has repeatedly shown evidence linking oestrogen to migraine headaches (6).

## **OESTROGEN AND MIGRAINE - EVERLASTING STORY**

The pathophysiology of migraines has proven to be a complex phenomenon.

Several researchers found that oestrogen is implicated in migraine pathophysiology, though its roles are widespread and still not completely understood. Current literature has consistently demonstrated that headaches, in particular migraine, are more prevalent in women compared to men, specifically during the reproductive years. Recent studies have found differences in headache characteristics, CNS anatomy and functional activation by fMRI between the sexes in migraine patients. Although the cause underlying these differences is likely multi-factorial, considerable evidence supports the important role of sex hormones. Recent studies continue to support that menstrual-related migraine (MRM) is precipitated by drops in oestrogen concentrations, and minimizing this decline may prevent these headaches (7).

In their scoping review, Reddy et al. (8) found that most studies on this topic have agreed that the withdrawal of oestrogen is a key factor in migraine pathogenesis. This has been extensively studied in both menstruating and postmenopausal women. However, it was also found that the pathogenesis of migraines is more complex and cannot be attributed solely to the withdrawal of oestrogen. Further study is warranted to differentiate the effects of oestrogen on different study populations and also to investigate what other hormones, neurotransmitters and factors play into the pathogenesis of migraine.

## THE INTERACTION OF OESTROGEN, OXYTOCIN AND CGRP

In their review on hormonal influences in migraine related to interactions of oestrogen, oxytocin and CGRP, Diana Krause and colleagues (9) summarize the known targets of reproductive hormones in the trigeminovascular and central pain pathways that are related to migraine. The receptors for oestrogen are of primary interest as this hormone substantially influences migraine attacks in women, though they also consider the possible roles of progesterone, oxytocin and their receptors. Oxytocin is of interest in hormone-related migraine as this neuropeptide is regulated by oestrogen and has anti-migraine effects. Considering the recent success of migraine drugs that target CGRP (10), they also discuss the interactions of reproductive hormones with CGRP. They propose a model to explain how oestrogen could regulate the balance of migraine and anti-migraine factors, so that oestrogen withdrawal shifts the balance in a way that lowers the threshold for a migraine attack. Finally, they suggest possible therapeutic approaches based on the current view of how hormones affect migraine mechanisms, which could improve the treatment of migraine in women.

To gain insight into why migraine is more prevalent among women during specific reproductive phases, the authors have focused on what is known about hormonal targets within the neural circuitry associated with migraine. Migraine is a complex neurological disease in which altered interactions between the ascending, integrative and descending pain pathways are thought to result in episodic decreases in the initiation threshold for a migraine attack. They highlight the widespread influence of oestrogen on these brain networks on the basis that all three oestrogen receptor subtypes – ER $\alpha$ , ER $\beta$  and GPER – are extensively expressed throughout migraine-related regions, in particular the hypothalamus, which is a putative migraine initiator, and areas of the brainstem, thalamus, cortex and cerebellum. The trigeminal nociceptive pathway is also a key oestrogen target, with the three receptor subtypes expressed in the trigeminal ganglia, as well as in the spinal trigeminal complex, the central entry point for trigeminal sensory afferents that convey the sensation of headache pain. The precise actions mediated by these receptors have yet to be determined but they are likely to involve interactions with CGRP and oxytocin signalling as many of these regions exhibit the co-localization of oestrogen receptors, CGRP, CGRP receptors, oxytocin and/or oxytocin receptors. They propose a novel role for oxytocin in hormone-related migraine based on the idea that this neuropeptide, which inhibits migraine attacks, and its receptor are directly regulated by oestrogen. A perimenstrual drop in oxytocin levels parallels that of oestrogen and could contribute to the withdrawal trigger for menstrual attacks. Appropriately timed treatment with oxytocin agonists could be a new approach to therapy. In addition to expanding our understanding of the mechanisms by which reproductive hormones influence migraine pathophysiology, it will be important to determine whether sex differences in gene expression in nociceptive pathways contribute to the higher incidence of migraine in women (11). A mouse study offers insight into

sexual dimorphism by demonstrating that a large number of female-specific genes related to nociception are expressed uniquely in trigeminal ganglia.

Current challenges include the need for more research in females, both clinical and preclinical, and the development of relevant animal models for this human disorder that can be used to study hormonal effects and sex differences. The enormous burden of migraine in women underscores the great need to continue to advance our understanding of hormone-related migraine and their treatment.

## **STRESS - THE ENEMY OF MIGRAINE**

People prone to stress are at increased risk of developing migraines.

When investigating the role of stress and its relation to migraine, it was found that 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 for crisis, stress could also be a precipitating factor for illness in susceptible individuals. Moreover, stress can trigger migraine chronification. This has been shown in many retrospective studies and one prospective study. Hyperalgesia and central sensitivity to pain induced by chronic stress can partly explain this phenomenon. There are several ways in which stress may interact with migraine in those predisposed to migraine attacks (12). 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 it may also contribute to migraine chronification (13). 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. Migraine is frequently a result of maladaptive behaviour being a sign of allostatic load (14). 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 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, which confirms 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 (15). Stress as a trigger for migraine attacks is present in nearly 70% of individuals (16). Changes in the brain structure and functionality in migraine sufferers were thoroughly investigated by MRI, indicating the importance of changes in the hippocampus (17, 18).

## **THE LEVEL OF CORTISOL AND MIGRAINE ATTACKS**

Many researchers have found that cortisol can play a role in triggering a headache. Cortisol is one of the body's most important hormones, interplaying and balancing adrenaline during chronic stress. It helps reduce pain. Cortisol levels tend to increase in times of stress and fall during periods of relaxation. Unfortunately, a migraine attack is often a stressful event and chronic pain like migraine can create high-stress levels. This stress can continue the cycle, triggering future migraine attacks and head pain. As a result, this constant fluctuation of cortisol levels can trigger an attack. According to the recent approach of psychoneuroendocrinology, if the interplay between adrenaline and cortisol in chronic stress is too intensive and there is no balance any more, changes in the immune system happen, causing the increase of pro-inflammatory cytokines leading to so-called low-grade inflammation (13). The complex role of cortisol in migraine is a continuous topic of interest in the scientific community. In their systematic literature review (19), the authors analysed the results of eight studies concluding that even if an altered corticotrope responsiveness may exist in migraineurs, this seems to be irrelevant to the pathogenesis of this condition. On the other hand, in another recent study, it was found that endogenous glucocorticoids (cortisol and corticotrophin) may be biomarkers for migraine progression and for monitoring treatment response and that improving pain self-efficacy skills may help optimize endogenous glucocorticoid levels, which in turn may prevent migraine attacks (20).

In their recent comprehensive review on migraine (21), the authors point out important factors in migraine development, risk factors and comorbidities, drawing attention to the hormone-migraine relationship as migraine attacks are often associated with fluctuating hormone levels (22, 23). Hormones control chemicals in the brain that affect the sensation of pain, so any hormonal imbalances can influence the pain-processing networks in the brain (22, 23). Hormones have a potential connection to the pathophysiology of migraines. Of the hormones investigated, most of the attention has been directed to researching the level and fluctuations of sex hormones (23), as was already previously pointed out (6, 7, 8, 9).

## **OTHER HORMONES INTERACTION IN MIGRAINE**

A bidirectional relationship between migraine and hypothyroidism has been suggested (24). Migraine may be a result of high thyroid stimulating hormone (TSH) levels, which can lead to pituitary growth and the compression of intrasellar structures (25). Furthermore, a systematic review of case-control studies showed that the weighted overall standardized mean difference for serum levels of TSH, T3, and T4 in migraineurs, compared with non-migraineurs, was 0.80 (95% CI: 0.04, 1.56), -0.27 (95% CI: -0.66, 0.12), and 0.09 (95% CI: -0.08, 0.26), respectively (26). Therefore, migraine and hypothyroidism can be considered comorbid (24).

## **MELATONIN IN MIGRAINE**

The potential therapeutic use of melatonin in migraine and other headache disorders was investigated by colleagues from Brazil in 2006 (27).

There is increasing evidence that headache disorders are connected to melatonin secretion and pineal function. Some headaches have a clear-cut seasonal and circadian pattern, such as cluster and hypnic headaches. Melatonin levels are decreased in both migraine and cluster headaches. Melatonin mechanisms are related to headache pathophysiology in many ways, including its anti-inflammatory effect, toxic free radical scavenging, reduction of pro-inflammatory cytokine upregulation, nitric oxide synthase activity and dopamine release inhibition, membrane stabilisation, GABA and opioid analgesia potentiation, glutamate neurotoxicity protection, neurovascular regulation, 5-HT modulation and the similarity in chemical structure to indomethacin. The authors pointed out that the treatment of headache disorders with melatonin and other chronobiotic agents, such as melatonin agonists, is promising and there is considerable potential for their use in headache treatment.

As sleep disorders and circadian dysregulation appear to be associated with primary headache disorders, in the recent study (28), the authors reviewed the existing evidence for the deployment of melatonin in migraine prophylaxis. Initially, case-control studies investigating nocturnal melatonin and 6-sulphatoxymelatonin (aMT6s, melatonin metabolite discarded in the urine) levels in patients with migraine and healthy controls (HC) were reviewed and meta-analysed and second results from randomized controlled trials (RCTs) and non-randomized studies evaluating the use of melatonin in migraine were synthesized. Following the analysis of 11 case-control studies, it was concluded that melatonin may be of potential benefit in the treatment/prevention of migraine in adults, but complementary evidence from high-quality RCTs is required.

Melatonin is the “clock factor” generated from the pineal gland dominating the regular circadian rhythm in humans. Thus far, many diseases have been found to associate with melatonin, including migraine. Therefore, melatonin’s therapeutic potential for migraine is drawing attention. The aim of a recent study (29) was to offer a systematic review of the extant data on melatonin in migraine prophylaxis and to provide clinical implications and specific recommendations for future studies. Systematic research was conducted in September 2018 using PubMed and Google Scholar databases to search for science literature published after 1988. There were 7 eligible articles, including 4 randomized controlled studies and 3 observational studies. Due to the high heterogeneities and limited number of studies, meta-analysis was not feasible and only a systematic review was performed. Despite melatonin being generally safe, emerging literature is illustrating that a few severe adverse effects can be caused by melatonin, for example, liver injuries, reproductive system dysfunctions, and detrimental immunostimulation. Melatonin is very likely to be a promising alternative for migraine prophylaxis. Current literature examining melatonin’s efficacy in migraine prevention is growing, but still limited. Future studies of a perfect design in methodology, pharmacology and therapeutics are needed to achieve a deeper awareness of melatonin’s role in migraine, as well as more studies to explore the safety issues of melatonin medicine.

## **THE POTENTIAL OF BDNF IN MIGRAINE SUSCEPTIBILITY**

Research in the field of migraine is abundant and inspiring and many new ideas and approaches are under investigation. As migraine pathophysiology involves several pathways, the aims of this study (30) were to explore the possible role of the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) in migraine susceptibility and to study, for the first time, the calcitonin gene-related peptide gene (CGRP) and the possible interaction between the two. Using a case-control approach, four tagging single nucleotide polymorphisms (SNPs) (rs7124442, rs6265, rs11030107 and rs2049046) of BDNF and one tagging SNP – rs1553005 – of CGRP were analysed in 188 cases and 287 controls. Multivariable logistic regression was performed, adjusting for gender. Allelic and haplotypic frequencies were estimated. The interaction was assessed using a stepwise multivariable-logistic regression and confirmed by a multifactor dimensionality reduction analysis. No significant main effects were found; however, a significant interaction was found between BDNF and CGRP, showing an increased risk for the AT-genotype of rs2049046 and the GC-genotype of rs1553005 (odds ratio  $\frac{1}{4}$  1.88, 95% confidence interval: 1.20–2.93) for migraineurs. This data supports the hypothesis of an interaction between BDNF and CGRP in migraine susceptibility that should be further explored.

## FINALLY

The complex and multifactorial nature of migraine is reflected in the presence of a variety of risk factors and trigger agents and there is extensive evidence indicating that various biological factors, especially hormones, genetic factors and metabolic disorders, in addition to psychological factors, are risk factors for migraine (31, 32, 33, 34). Further work is needed to better understand the biological phenomena underlying migraine. The identification of the important biological and psychological factors and understanding of the pathophysiological mechanisms can open new insights into prevention, as well as the redesign of care pathways, management plans and personalized therapeutic strategies.

## REFERENCES

1. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. *Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017*. *Lancet*. 2018; 392(10159): 1789–858. doi:10.1016/S0140-6736(18)32279-7.
2. Reddy N, Desai MN, Schoenbrunner A, et al. *The complex relationship between oestrogen and migraines: a scoping review*. *Syst Rev*. 2021; 10: 72. <https://doi.org/10.1186/s13643-021-01618-4>
3. Cairns BE, Gazerani P. *Sex-related differences in pain*. *Maturitas*. 2009; 63(4): 292–6. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.06.004. PMID: 19595525.
4. Bushman ET, Varner MW, Digre KB. *Headaches through a woman's life*. Author abstract. *Obstet Gynecol Surv*. 2018; 3: 161. <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000540>.
5. Calhoun A, Ford S. *Elimination of menstrual-related migraine beneficially impacts chronification and medication overuse*. *Headache*. 2008; 48(8): 1186–93. doi: 10.1111/j.1526-4610.2008.01176.x.
6. Brandes JL. *The influence of oestrogen on migraine: a systematic review*. *JAMA*. 2006; 295(15): 1824–30. doi: 10.1001/jama.295.15.1824.
7. Chai NC, Peterlin BL, Calhoun AH. *Migraine and oestrogen*. *Curr Opin Neurol*. 2014; 27(3): 315–24. doi: 10.1097/WCO.0000000000000091.
8. Reddy N, Desai MN, Schoenbrunner A, Schneeberger S, Janis JE. *The complex relationship between oestrogen and migraines: a scoping review*. *Syst Rev*. 2021; 10(1): 72. doi: 10.1186/s13643-021-01618-4.
9. Krause DN, Warfvinge K, Haanes KA, Edvinsson L. *Hormonal influences in migraine - interactions of oestrogen, oxytocin and CGRP*. *Nat Rev Neurol*. 2021; 17(10): 621–33. doi: 10.1038/s41582-021-00544-2. Epub 2021 Sep 20.
10. Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, Krause DN. *CGRP as the target of new migraine therapies - successful translation from bench to clinic*. *Nat Rev Neurol*. 2018; 14(6): 338–50. doi: 10.1038/s41582-018-0003-1.
11. Mecklenburg, J., Zou, Y., Wangzhou, A. et al. *Transcriptomic sex differences in sensory neuronal populations of mice*. *Sci Rep*. 2020; 10: 15278. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72285-z>
12. Demarin V, Morović S. *Can lifestyle changes reduce disability due to migraine?* Žvan B., Zaletel M., Zupan M, ed. *Ljubljana 2022: Društvo MŽB. Migrena* 2022. 151–60.
13. Demarin V, Toljan S. *Klinička psihoneuroendokrinološki. Zagreb: Croatian Academy of Sciences and Arts; 2020.*

14. 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. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.0270.
15. Hedborg K, Anderberg UM, Muhr C. Stress in migraine: personality-dependent vulnerability, life events, and gender are of significance. *Ups J Med Sci*. 2011; 116(3): 187–99. doi: 10.3109/03009734.2011.573883. Epub 2011 Jun 14.
16. Yavuz BG, Aydinlar EI, Dikmen PP, et al. Association between somatic amplification, anxiety, depression, stress and migraine. *J Headache Pain*. 2013; 14: 53. <https://doi.org/10.1186/1129-2377-14-53>
17. Maleki N, Becerra L, Brawn J, et al. Common hippocampal structural and functional changes in migraine. *Brain Struct Funct*. 2013; 218(4): 903–12. doi: 10.1007/s00429-012-0437-y. Epub 2012 Jul 4.
18. Liu HY, Chou KH, Chen WT. Migraine and the Hippocampus. *Curr Pain Headache Rep*. 2018; 22(2): 13. doi: 10.1007/s11916-018-0668-6.
19. Lippi G, Mattiuzzi C. Cortisol and migraine: A systematic literature review. *Agri*. 2017; 29(3): 95–9. doi: 10.5505/agri.2017.25348.
20. Woldeamanuel YW, Sanjanwala BM, Cowan RP. Endogenous glucocorticoids may serve as biomarkers for migraine chronification. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2020; 11. doi:10.1177/2040622320939793
21. Amiri P, Kazeminasab S, Nejadghaderi SA, et al. Migraine: A Review on Its History, Global Epidemiology, Risk Factors, and Comorbidities. *Front Neurol*. 2022; 12: 800605. doi: 10.3389/fneur.2021.800605.
22. Hipolito Rodrigues MA, Maitrot-Mantelet L, Plu-Bureau G, Gompel A. Migraine, hormones and the menopausal transition. *Climacteric*. 2018; 21(3): 256–66. doi: 10.1080/13697137.2018.1439914. Epub 2018 Mar 9.
23. Pakalnis A. Migraine and hormones. *Semin Pediatric Neurol*. 2016; 23: 92–4. doi: 10.1016/j.spen.2016.01.005
24. Spanou I, Bougea A, Liakakis G, et al. Relationship of Migraine and Tension-Type Headache With Hypothyroidism: A Literature Review. *Headache*. 2019; 59(8): 1174–186. doi: 10.1111/head.13600. Epub 2019 Jul 16.
25. Feinstein AR. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J Chronic Dis*. 1970; 23(7): 455–68. doi: 10.1016/0021-9681(70)90054-8.
26. Seidkhani-Nahal A, Mirzaei A, Basati G, et al. A systematic review and meta-analysis of recent studies reporting hormone levels related to thyroid gland function in migraineurs, until April 2020. *Hormones (Athens)*. 2021; 20(1): 167–175. doi: 10.1007/s42000-020-00228-4.
27. Peres MF, Masruha MR, Zukerman E, et al. Potential therapeutic use of melatonin in migraine and other headache disorders. *Expert Opin Investig Drugs*. 2006; 15(4): 367–75. doi: 10.1517/13543784.15.4.367.
28. Liampas I, Siokas V, Brotis A, et al. Endogenous Melatonin Levels and Therapeutic Use of Exogenous Melatonin in Migraine: Systematic Review and Meta-Analysis. *Headache*. 2020; 60(7): 1273–99. doi: 10.1111/head.13828.
29. Long R, Zhu Y, Zhou S. Therapeutic role of melatonin in migraine prophylaxis: A systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(3): e14099. doi: 10.1097/MD.00000000000014099.
30. Lemos C, Mendonça D, Pereira-Monteiro J, et al. BDNF and CGRP interaction: implications in migraine susceptibility. *Cephalalgia*. 2010; 30(11): 1375–82. doi: 10.1177/0333102410368443.
31. Bašić Kes V, Demarin V. *Migrena*. Medicinska naklada: Zagreb. 2022.
32. Demarin V, Toljan S. Melatonin therapy in chronic pain syndrome. *RAD CASA - Medical Sciences*. 2022; 552: 82–7. do: 10.21857/m3v76t53ry
33. Wells RE, O'Connell N, Pierce CR, et al. Effectiveness of Mindfulness Meditation vs Headache Education for Adults With Migraine: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2021; 181(3): 317–28. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.7090.

34. Gazerani P. A Bidirectional View of Migraine and Diet Relationship. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2021; 17: 435–51. doi: 10.2147/NDT.S282565.

# ODKRIVANJE SEKUNДАРNEGA GLAVOBOLA

## DETECTION OF SECONDARY HEADACHE

Matjaž Popit

### POVZETEK

Glavobol je eden najpogostejših razlogov za obisk rednih ali urgentnih ambulant. Čeprav ima večina bolnikov primarni glavobol, je pomembno sekundarni glavobol po eni strani izključiti zaradi možnosti življenjsko ogrožajoče patologije, po drugi strani pa zaradi vzročnega zdravljenja. Postavitev diagnoze ni vedno lahka, saj se primarni glavobol lahko kaže z atipičnimi značilnostmi, sekundarni glavobol pa lahko posnema primarnega. Pri obravnavi bolnika z glavobolom sta osnova dobra anamneza in natančen klinični pregled, na podlagi katerih si ustvarimo delovno diagnozo in izberemo ustrezne preiskave. Dobro moramo poznati tudi mednarodno klasifikacijo glavobolnih motenj. Po literaturi kot glavno pomagalo priporočajo upoštevanje mnemonične kratice SNNOOP10.

**Ključne besede:** anamneza, klinični pregled, rdeče zastave, sekundarni glavobol

### SUMMARY

Headaches are one of the most common complaints in regular practice and the emergency department. Although most patients have primary headaches, we have to exclude secondary causes of headaches due to potential life-threatening conditions or specific treatment. The diagnosis of secondary headaches is not always straightforward since primary headaches can present with atypical features and secondary headaches can mimic primary ones. The foundations of a well-structured approach to headaches are a good medical history and a precise examination. Based on these, we can form a working diagnosis and choose appropriate tests. We also need to be familiar with the International classification of headache disorders. According to the literature, the main tool to help us with the diagnosis is the use of the mnemonic SNNOOP10.

**Keywords:** clinical exam, medical history, red flags, secondary headache

### UVOD

Glavobol je pogosta težava, s katero se srečujemo v vsakdanji praksi. Prevalenco ocenjujejo na 48,9 % (1), glavobol pa je eden pogostejših razlogov za obisk rednih ali urgentnih ambulant. Raziskave kažejo, da je glavobol med desetimi najpogostejšimi vzroki za obisk osebnega zdravnika (2), predstavlja pa 3 % vseh obiskov urgentnih ambulant v ZDA (3).

Mednarodna klasifikacija glavobolnih motenj (ICHD-3) glavobolne motnje deli na primarne in sekundarne. Primarni glavoboli so bolezni sami po sebi in diagnozo postavimo na podlagi natančne anamneze in prepoznavne vzorca pojavljanja epizod z glavobolom. Med primarne glavobole štejemo migreno, glavobol tenzijskega tipa, trigeminalne avtonomne cefalgije in druge primarne glavobole (4). Sekundarni glavobol pa je simptom druge bolezni, ki jo odkrijemo s kliničnim pregledom in preiskavami. ICHD-3 sekundarne glavobole deli na osem kategorij in 46 podkategorij (4).

Podatki o pogostosti glavobola so zelo različni. Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije (WHO) naj bi približno 18 % bolnikov z glavobolom imelo sekundarni glavobol (5). Norveška raziskava je pokazala prevalenco sekundarnega glavobola 2,1 %, večina bolnikov je imela glavobol zaradi čezmerne rabe zdravil (GČZ) (6). V enem od kitajskih terciarnih centrov je bila prevalenca sekundarnega glavobola 12,9 % (7), v enem od brazilskih terciarnih centrov pa je sekundarni glavobol imela petina bolnikov (8). Raziskave kažejo tudi, da pri približno tretjini bolnikov s kroničnim sekundarnim glavobolom diagnostika ni bila izvedena (9). Verjetnost, da bolnik s sekundarnim glavobolom obišče urgentno ambulanto, je višja v primerjavi z redno ambulanto (10, 11). Podatki so torej odvisni od več dejavnikov in jih je treba upoštevati pri implementaciji podatkov iz literature v klinično prakso.

Čeprav ima večina bolnikov z glavobolom primarni glavobol, pa je pomembno, da imamo v mislih potencialne sekundarne vzroke, saj so nekateri sekundarni glavoboli lahko življenjsko ogrožajoči. Vendar pa postavitev diagnoze ni vedno lahka. Primarni glavobol se lahko kaže atipično, sekundarni glavobol lahko posnema primarnega, lahko pa sta oba prisotna hkrati. Zato je pomembno opredeliti, ali gre pri bolniku za že znan primarni glavobol, poslabšanje primarnega glavobola zaradi drugega vzroka ali novonastali sekundarni glavobol. Pri odkrivanju sekundarnega vzroka glavobola lahko uporabimo mnogo laboratorijskih in slikovnih preiskav. Vendar pa je nesmotrno izvajanje preiskav drago in lahko pripelje do naključnih najdb, ki niso povezane z glavobolom. Poleg tega imajo nekatere preiskave neželene učinke. Zato so pri obravnavi bolnika z glavobolom ključni natančna anamneza, klinični pregled in poznavanje t. i. rdečih zastav.

## **ANAMNEZA**

Anamneza je temelj za diagnozo tipa glavobola. Pomembno je, da uporabljamo čim več odprtih vprašanj, z njimi pa zajamemo frekvenco, lokacijo, trajanje glavobola, kvaliteto in jakost bolečine, pridružene simptome in pridružene bolezni, vključno z bolečino v vratu in hormonskim statusom.

Pri izpraševanju po pogostosti glavobola je pogosteje koristneje vprašati »Koliko dni v mesecu ste popolnoma brez glavobola?«, saj pri tako zastavljenem vprašanju bolnik pri odgovoru večkrat upošteva vse glavobole, pri vprašanju



o dnevih z glavobolom pa se lahko zgodi, da bo bolnik milejše glavobole zanemaril in bo navedel le dni z zmerno ali hudo bolečino.

Po trajanju lahko v grobem glavobole delimo na kratkotrajne (< 4 ure) in dolgotrajne (4 ure ali več). Pomembno pa je, da povprašamo o trajanju glavobola z zdravljenjem ali brez njega, saj bolnik lahko navede krajše epizode glavobola prav zaradi zdravljenja. Če bolnik zaspi z glavobolom, k trajanju glavobola dodamo še čas spanja.

Pri glavobolu nas zanimata tudi lokacija glavobola in smer sevanja bolečine. Tako je pri migreni glavobol lahko enostranski, tenzijski glavobol je tipično prisoten po celotni glavi, trigeminalne avtonomne cefalgije so praviloma enostranske. Kratkotrajna, sekajoča bolečina po inervaciji živca lahko kaže na nevralgijo. Če so napadi glavobola prisotni vedno na isti strani, sta potrebna natančen pregled in nadaljnja obravnava.

Anamneza naj vsebuje tudi vprašanja glede simptomov, ki zajemajo različne dele glave (npr. temporomandibularni sklep, zobje, ušesa) in vrat. Pomembni spremljajoči simptomi so fotofobija, fonofobija, slabost in bruhanje. Hormonski status je pomemben tako zaradi diagnoze (npr. menstrualna migrena ali neželeni učinki hormonske terapije) kot za načrtovanje zdravljenja (kontracepcija, nosečnost, dojenje). Informacije o pridruženih stanjih, kot so motnje spanja, depresija, anksioznost in srčno-žilna obolenja, nam lahko pomagajo pri načrtovanju preiskav in zdravljenja.

## **SPLOŠNI IN NEVROLOŠKI PREGLED**

Pred morebitno uvedbo blokatorjev beta ali antihipertenzivov je pomembno izmeriti srčno frekvenco in krvni tlak. Zaradi možnih učinkov nekaterih profilaktičnih zdravil na telesno težo je koristno izračunati indeks telesne mase. Osnovna ocena razpoloženja in čustvovanja nam pomaga pri odkrivanju morebitne psihiatrične komorbidnosti.

Obvezen je pregled glave in vratu. S palpacijo lahko odkrijemo alodinijo ali občutljivost posameznih predelov skalpa ali izstopišč perikranialnih živcev. Pregledamo temporomandibularni sklep, gibanje čeljusti, tipamo temporalni arteriji, preverimo gibljivost vratu, pregledamo paravertebralno muskulaturo vratu, sinuse. Pregled žrela je pomemben za oceno tveganja za obstruktivno apnejo med spanjem. Nevrološki pregled naj vsebuje pregled zavesti, možganskih živcev, natančen pregled motorike, senzorike, refleksov in hoje. Pomemben je pregled zeničnih reakcij in očesnega ozadja.

## **SNNOOP10**

Da bi si določene vzroke bolezni lažji zapomnili, so se pojavile različne mnemonične kratice. Tako se je leta 2003 za odkrivanje sekundarnih glavobolov prvič pojavila kratica SNOOP (*systemic symptoms/sign of disease* – sistemski znaki bolezni, *neurological signs* – nevrološki znaki, *onset sudden* – nenadno nastal glavobol, *onset after age 40* – na novo nastal glavobol po 40. letu starosti, *pattern change* – sprememba vzorca glavobola) (12). Sčasoma se je z razvojem različnih mednarodnih smernic in znanja kratica SNOOP razširila do trenutno najbolj razširjene SNNOOP10 (13).

### **S – sistemski znaki bolezni (angl. systemic signs of disease)**

Anamneza glavobola mora vključevati pregled pretekle zdravstvene in kirurške anamneze. Sistemski simptomi in znaki, kot so vročina, mrzlica, znojenje, mialgija in izguba telesne mase, lahko nakazujejo morebitno okužbo, malignost, revmatsko bolezen, vaskulitis (vključno z gigantoceličnim arteritisom) ali drugo vnetno bolezen. Če sta hkrati prisotna vročina in glavobol, še posebej z meningealnimi znaki, moramo pomisliti na nevrološke okužbe, kot so virusni ali bakterijski meningitis, encefalitis ali možganski absces. Bolniki, ki so imunokompromitirani zaradi kronične okužbe, malignosti ali imunosupresivne terapije, imajo lahko atipični odziv na okužbo (npr. brez vročine). Pri teh moramo pomisliti na oportunistične okužbe, sekundarne malignosti, stranske učinke zdravil.

### **N – anamneza neoplazme (angl. neoplasm in history)**

Letno incidenco možganskih tumorjev ocenjujejo na 3,5/100.000 prebivalcev (14). Tveganje, da pri bolniku brez anamneze malignosti odkrijemo možganski tumor, je manj kot 0,1 % (15, 16). V možgane najpogosteje zasevajo karcinom dojke, karcinom pljuč in melanom (17). Pomembni spremljajoči znaki so slabost, bruhanje, trajanje glavobola do 10 tednov, atipičen vzorec glavobola, nestabilnost pri hoji, ekstenzorni plantarni odziv (18, 19). Zato se svetuje slikovna diagnostika pri vsakem onkološkem bolniku z na novo nastalim glavobolom.

### **N – nevrološki izpad (angl. neurological deficit)**

Najpogostejši vzrok za nevrološke izpade pri bolniku z glavobolom je migrena z avro, sledita ji ishemična in hemoragična možganska kap (13). Pomembno se je pozanimati o nevroloških simptomih ali znakih, vključno z motoričnimi, senzoričnimi, govornimi, vidnimi, ravnotežnimi in kognitivnimi simptomi, in ali so ti stalni ali prehodno povezani z glavobolom. Spremembe v vedenju ali osebnosti, vključno z vidnimi, slušnimi ali vohalnimi halucinacijami lahko kažejo

na lokalizirano lezijo ali epileptične napade. Diplopija, prehodno zamegljen vid in pulzirajoč tinitus lahko kažejo na idiopatsko intrakranialno hipertenzijo.

### **O – nenadno nastali glavobol (angl. onset of headache is abrupt)**

ICHD-3 nenadno nastal glavobol definira kot doseganje maksimalne bolečine glavobola v manj kot 1 minuti in trajanje več kot 5 minut (4). Nenaden hud glavobol je pogosto povezan z možgansko-žilnimi obolenji, še posebej s subarahnoidno krvavitvijo. Redkejši vzroki za nenaden hud glavobol so tromboza venskih sinusov, disekcija vratnih arterij, apopleksija hipofize, reverzibilni možganski vazokonstriksijski sindrom in drugi (20).

### **O – starost nižja od 5 let ali višja od 65 let (angl. onset before age 5 or after age 65)**

Najpogostejši sekundarni vzroki glavobola pri otrocih sta okužba zgornjih dihal in poškodba. Možganski tumorji so pogostejši pri predšolskih otrocih, ki pa so v večini primerov imeli še druge znake, kot sta nevrološki izpad, intenziviranje glavobola ponoči ali ob kašlju in kihanju (21, 22).

Običajno se primarni glavobol pojavi pred 65. letom starosti. Zato je pomembno razjasniti, ali gre res za novonastali glavobol ali pa je v preteklosti šlo za glavobolu pridružene znake (npr. migrenska avra), ki jih bolnik ni povezal z glavobolom. Prospektivna študija je pokazala višjo pogostnost sekundarnega glavobola pri ljudeh, starih 65 let ali več (11,2 %) v primerjavi s tistimi, mlajšimi od 65 let (8,0 %) (21). V obeh skupinah je bila najpogostejša sekundarna diagnoza glavobola zaradi okužbe. Pri obravnavi glavobola pri osebi, stari 65 let ali več, je pomembno upoštevati sekundarne vzroke, kot so neoplazme, vnetje, okužba, gigantocelčni arteritis in druge nevrološke bolezni.

### **P – sprememba vzorca (angl. pattern change)**

Spremembe v značilnostih glavobola so lahko edini znak sekundarnega glavobola. Najpogostejše spremembe v vzorcu so na novo nastala avra ali zvišanje frekvence glavobola (iz epizodičnega v kroničnega).

### **P – pozicijski glavobol (angl. positional)**

Če se glavobol poslabša s spremembo lege telesa ali glave, to lahko pomeni spremembe v znotrajlobanjskem tlaku. Če je glavobol intenzivnejši leže, to kaže na zvišan znotrajlobanjski tlak. Če slikovna diagnostika ne pokaže strukturne lezije, se lahko odločimo za diagnostično ali terapevtsko lumbalno punkcijo.

Glavobol, ki se pojavi ali intenzivira, ko se bolnik posede ali vstane iz ležečega položaja, kaže na znižan znotrajlobanjski tlak. Pri bolnikih po lumbalni punkciji, nevrokirurški operaciji ali epiduralni anesteziji je ta vzorec glavobola lahko izrazit in ga zlahka prepoznamo. Pri spontani intrakranialni hipotenziji (SIH) pa ta vzorec ni nujno izrazit in sčasoma lahko izgine. Tako bolniki s SIH lahko navajajo glavobol, ki se stopnjuje čez dan oz. takrat, ko so nekaj časa v stoječem položaju, ali pa se najbolje počutijo zjutraj pred vstajanjem. Če ni tipičnih radioloških znakov za znižan znotrajlobanjski tlak, lahko tak tip glavobola zgrešimo.

Cervikogeni glavobol je prav tako lahko odvisen od položaja glave zaradi sprememb v aksialni obremenitvi hrbtenice. Ortostatska hipotenzija ali sindrom posturalne ortostatske tahikardije prav tako lahko povzročita glavobol, pri katerem pa sta pogosto pridružena tudi omotica in presinkopa.

### **P – sprožen z Valsalvinim manevrom, kihanjem, kašljem ali naporom (angl. precipitated by Valsalva, sneezing, coughing or exercise)**

Najpogostejši sekundarni vzrok glavobola ob kašlju so malformacija Chiari in lezije v zadnji kotanji (13). Drugi opisani vzroki glavobola ob kašlju so možganske metastaze, arahnoidna cista, subduralni hematoma, intrakranialna hipertenzija ali hipotenzija, infekcija, hidrocefalus in reverzibilni možganski vazokonstriktorski sindrom (RCVS) (23, 24).

### **P – papiledem (angl. papilledema)**

Papiledem je pogosto povezan z resno znotrajmožgansko patologijo (24). Zato je pomemben pregled očesnega ozadja, bolnika pa moramo povprašati tudi o dvojnem vidu, prehodnih zameglitvah vida in izpadih vidnega polja, ki lahko kažejo na zvišan znotrajlobanjski tlak.

### **P – progresiven glavobol (angl. progressive headache)**

Nedavno zvišanje frekvence glavobola ali nastanek stalnega glavobola je lahko edini znak resne patologije, zato ga obravnavamo kot rdečo zastavo (13).

### **P – nosečnost in poporodno obdobje (angl. pregnancy and puerperium)**

Tveganje za sekundarni glavobol je v nosečnosti in poporodnem obdobju višje zaradi fizioloških sprememb (hiperkoagulabilnost, hormonske spremembe) ali posegov (epiduralna anestezija).

V literaturi navajajo, da je incidenca na novo nastalega glavobola v nosečnosti 5 %, večina pa ga nastane v tretjem trimesečju. Še posebej poudarjajo nadaljnjo obravnavo pri pridruženih epileptičnih napadih ali vročini. Najpogostejši sekundarni vzrok za glavobol je hipertenzija, sledijo adenom hipofize in apopleksija hipofize. Zvišano je tveganje za trombozo venskih sinusov. Pogosti so tudi anemija, diabetes, hipotiroidizem in elektrolitske motnje (13).

### **P – boleče oko z avtonomnimi znaki (angl. painful eye with autonomic features)**

Boleče in rdeče oko z avtonomnimi znaki je značilnost trigeminalnih avtonomnih cefalgij (TAC), ki so vrsta primarnega glavobola. Pogostost sekundarnih TAC ni znana. Zato svetujejo, da vsak bolnik s TAC opravi slikovno diagnostiko zaradi izključevanja lezij v zadnji kotanji, hipofizi ali kavernoznem sinusu. Pomisliti pa moramo tudi na oftalmološke vzroke, kot so glavkom, vnetne bolezni očesa ali bolezni roženice (13).

### **P – popoškodbeni glavobol (angl. posttraumatic onset)**

Poškodba glave lahko sproži glavobol. ICHD-3 ga po trajanju deli na akutni in perzistentni glavobol (4). Je nespecifični marker za resno patologijo, zato se za diagnostiko odločamo individualno, navadno glede na spremljajoče znake.

### **P – čezmerna raba zdravil ali začetek po uvedbi novega zdravila (angl. painkiller overuse or new drug at onset)**

Glavobol zaradi čezmerne rabe zdravil (GČZ) je najpogostejši sekundarni glavobol (7). Čeprav ni smrtno nevaren, pa pomeni veliko breme za bolnika in družbo, zato moramo pri bolniku z glavobolom pomisliti tudi na morebiten GČZ. GČZ se z ustrezno edukacijo bolnika lahko prepreči. Zdravimo ga z opustitvijo analgetikov in uvedbo profilaktičnega zdravljenja.

Glavobol pa lahko sproži tudi katerokoli na novo uvedena zdravila. Najpogosteje glavobol sprožijo donorji dušikovega oksida, inhibitorji fosfodiesteraze, zastrupitev z alkoholom ali ogljikovim monoksidom, histaminska intoleranca, kokain, hormonska terapija in zdravila za akutno zniževanje krvnega tlaka (4). Glavobol lahko povzroči tudi odtegnitev od substanc, npr. opioidov, kofeina in estrogena (4).

## **PREISKAVE**

Glede na delovno diagnozo imamo v mislih paleto preiskav, ki jih bomo pri določenem bolniku opravili. Izbira preiskav bo odvisna tudi od tega, kje se

srečamo z bolnikom (v urgentni ali redni ambulanti). Zaradi izbire napačne preiskave lahko zgrešimo pomemben vzrok glavobola. Občasno se šele ob ponovitvi preiskave vidijo pomembne spremembe. Diagnozo lahko zgrešimo tudi zaradi opravljanja preiskave izven časovnega okna (npr. pri subarahnoidni krvavitvi). Če nam bo pri diagnozi bolj pomagala slikovna preiskava, verjetno ne bomo opravili nepotrebnih laboratorijskih preiskav. Možne preiskave so povzete v tabeli 1.

Pri slikovnih preiskavah moramo izbrati pravo modaliteto. Rentgensko (RTG) preiskavo je v veliki meri nadomestila računalniška tomografija (CT), sploh pri obravnavi sinusitisa, saj je CT bolj informativen. Pri odločitvi med CT in magnetno resonanco (MR) moramo najprej presoditi med tema dvema, nato izbrati pravi protokol, se odločiti za preiskavo s kontrastom ali brez in morebitne dodatne preiskave iste modalitete, npr. angiografijo.

Poznati moramo tudi prednosti ene ali druge preiskave. CT je lažje dostopna in je preiskava izbire v urgentni ambulanti. Za obravnavo glavobola sicer ni idealna, vendar je preiskava prvega izbora pri nenadnem hudem glavobolu, poškodbah, sinusitisu, akutnem možganskem edemu in tam, kjer je MR kontraindicirana. S CT lahko hitro odkrijemo znotrajlobanjsko krvavitev, ishemijo, hidrocefalus in nekatere možganske tumorje. Je pa veliko situacij, kjer lahko s CT zgrešimo diagnozo, npr. žilne malformacije ali poškodbe, tromboza venskih sinusov, vaskulitis, tumorji zadnje kotanje, karcinomatosa mening itd. (25). MR je načeloma bolj povedna preiskava in je idealna za obravnavo v neurgentnih ambulantah. MR s kontrastom ali brez bolje pokaže morebitno intrakranialno hipo- ali hipertenzijo, vaskularne ali demielinizacijske lezije in možganske tumorje. MR je prav tako primernejša za odkrivanje lezij cervikomedularnega prehoda in kavernoznega sinusa, hipofize, možganskega abscesa, metastaz itd. (25).

Žilni sistem lahko neinvazivno slikamo s CT angiografijo (CTA), CT venografijo (CTV), MR angiografijo (MRA) ali MR venografijo (MRV). Čeprav je digitalna subtrakcijska angiografija (DSA) zlati standard za slikanje žilja, so prej omenjene neinvazivne preiskave dobre presejalne metode.

Laboratorijske preiskave so lahko diagnostične bolj neposredno (npr. pri temporalnem arteritisu) ali pa pomagajo pri prepoznavanju dejavnikov tveganja, npr. pri možganski kapi. Imunološke preiskave nam pomagajo pri odkrivanju revmatoloških bolezni. Pri sumu na endokrinološki vzrok lahko preverimo nivo ščitničnih hormonov, prolaktina in ščitničnih protiteles. Hormonski status je pomemben tudi pri odkrivanju sekundarnih vzrokov intrakranialne hipertenzije. Preiskave urina nam lahko pomagajo pri možni preeklampsiji. Med infekcijskimi vzroki glavobola so lahko nevtropni virusi, borelijoza, HIV, oportunistične okužbe. Genetsko testiranje pride v poštev pri sumu na familiarno hemiplegično migreno (FHM), možgansko avtosomno dominantno arteriopatijo s subkortikalnimi infarkti in levkoencefalopatijo (CADASIL) ali mitohondrijsko encefalomiopatijo, laktacidozo z možganski

kapi podobnimi epizodami (MELAS). Lumbalna punkcija nam lahko pomaga pri sumu na znotrajlobanjsko krvavitev, bakterijsko ali virusno infekcijo, malignomih in pri spremembah znotrajlobanjskega tlaka. Pri lumbalni punkciji se moramo zavedati možnosti nastanka postpunkcijskega glavobola.

Poleg laboratorijskih preiskav krvi, urina in likvorja lahko pri glavobolu uporabimo tudi druge preiskave. Pri izbranih bolnikih s sumom na obstruktivno apnejo med spanjem lahko opravimo poligrafijo. Pri kardialni cefalgiji je nujno opraviti EKG. EEG nam lahko pomaga pri komorbidnosti migrene in možne epilepsije.

**Tabela 1. Preiskave za odkrivanje sekundarnega glavobola**

<b>Radiološke</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• RTG vratne hrbtenice</li><li>• CT glave s kontrastom ali brez kontrasta, CTA, CTV, CT obnosnih votlin, CT mielografija</li><li>• MR glave s kontrastom ali brez kontrasta, MRA, MRV, različni MR-protokoli, MR s posebnimi pogledi – orbite, hipofiza, temporomandibularni sklep</li><li>• MR hrbtenice, MR mielografija</li><li>• DSA, transkranialni dopler</li></ul>
<b>Lumbalna punkcija in preiskave likvorja</b>
<b>Laboratorijski testi</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• hemogram, SR, CRP, profil koagulacije, dejavniki tveganja za možgansko-žilne bolezni</li><li>• metabolni, endokrini, hormonski vzroki (pri intrakraniální hipertenziji)</li><li>• nivo prolaktina, hormoni hipofize, ščitnični hormoni, ščitnična protitelesa</li><li>• imunološke preiskave</li><li>• za odkrivanje nevrosarkoidoze, borelioze, infekcije s HIV</li><li>• metanefrini v plazmi, karboksihemoglobin</li><li>• preiskave urina</li><li>• oksimetrija, plinska analiza arterijske krvi</li><li>• genetske preiskave</li></ul>
<b>Biopsija</b>
<b>Drugo</b> – Poli(somno)grafija, EKG, EEG, ortopan, slikanje temporomandibularnega sklepa, vidno polje, fundoskopija, gonioskopija, merjenje intraokularnega tlaka

## ZAKLJUČEK

Odkrivanje sekundarnega vzroka je lahko težavno. Na eni strani se lahko primarni glavobol kaže z atipičnimi značilnostmi, na drugi strani sekundarni glavobol lahko posnema primarnega. Pogosto moramo odkriti prikrite indice, ki nas lahko usmerijo v postavitve pravilne delovne diagnoze, ki ji sledi pravilna izbira preiskav. Zato je potrebno dobro poznavanje mednarodne klasifikacije glavobolov, osnova pa sta natančna anamneza in dober klinični pregled.

## LITERATURA

1. *Approach to Acute Headache in Adults | AAFP [Internet]. [citirano 2023 Mar 8]. Dosegljivo na: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2013/0515/p682.html>*

2. Finley CR, Chan DS, Garrison S, Korownyk C, Kolber MR, Campbell S et al. What are the most common conditions in primary care? *Can Fam Physician*. 2018 Nov; 64(11): 832-40.
3. Tabatabai RR, Swadron SP. Headache in the Emergency Department: Avoiding Misdiagnosis of Dangerous Secondary Causes. *Emerg Med Clin North Am*. 2016 Nov; 34(4): 695-716.
4. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018 Jan 1; 38(1): 1-211.
5. World Health Organization. Atlas of headache disorders and resources in the world 2011 [Internet]. World Health Organization; 2011 [citirano 2023 Mar 8]. Dosegljivo na: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44571>
6. Aaseth K, Grande RB, Kvaerner KJ, Gulbrandsen P, Lundqvist C, Russell MB. Prevalence of secondary chronic headaches in a population-based sample of 30-44-year-old persons. The Akershus study of chronic headache. *Cephalalgia Int J Headache*. 2008 Jul; 28(7): 705-13.
7. Dong Z, Di H, Dai W, Liang J, Pan M, Zhang M et al. Application of ICHD-II Criteria in a Headache Clinic of China. *PLoS ONE*. 2012 Dec 11; 7(12): e50898.
8. Silva Junior AA da, Tavares RM, Lara RP, Faleiros BE, Gomez RS, Teixeira AL. Frequency of types of headache in the tertiary care center of the Hospital das Clínicas of the Universidade Federal de Minas Gerais, MG, Brazil. *Rev Assoc Médica Bras*. 2012 Dec; 58: 709-13.
9. Kristoffersen ES, Lundqvist C, Aaseth K, Grande RB, Russell MB. Management of secondary chronic headache in the general population: the Akershus study of chronic headache. *J Headache Pain*. 2013; 14(1): 5.
10. Gaughran CG, Tubridy N. Headaches, neurologists and the emergency department. *Ir Med J*. 2014 Jun; 107(6): 168-71.
11. Ramirez-Lassepas M, Espinosa CE, Cicero JJ, Johnston KL, Cipolle RJ, Barber DL. Predictors of intracranial pathologic findings in patients who seek emergency care because of headache. *Arch Neurol*. 1997 Dec; 54(12): 1506-9.
12. Dodick DW. Clinical clues and clinical rules: Primary vs secondary headache. *Adv Stud Med*. 2003 Jun 1; 3(6 C): S550-5.
13. Do TP, Remmers A, Schytz HW, Schankin C, Nelson SE, Obermann M et al. Red and orange flags for secondary headaches in clinical practice. *Neurology*. 2019 Jan 15; 92(3): 134-44.
14. Cancer today [Internet]. [citirano 2023 Mar 11]. Dosegljivo na: <http://gco.iarc.fr/today/home>
15. Clarke CE, Edwards J, Nicholl DJ, Sivaguru A. Imaging results in a consecutive series of 530 new patients in the Birmingham Headache Service. *J Neurol*. 2010 Aug; 257(8): 1274-8.
16. Counsell CE, Grant R. Incidence studies of primary and secondary intracranial tumors: a systematic review of their methodology and results. *J Neurooncol*. 1998 May; 37(3): 241-50.
17. Lassman AB, DeAngelis LM. Brain metastases. *Neurol Clin*. 2003 Feb; 21(1): 1-23, vii.
18. Christiaans MH, Kelder JC, Arnoldus EPJ, Tijssen CC. Prediction of intracranial metastases in cancer patients with headache. *Cancer*. 2002 Apr 1; 94(7): 2063-8.
19. Argyriou AA, Chroni E, Polychronopoulos P, Argyriou K, Papapetropoulos S, Corcondilas M et al. Headache characteristics and brain metastases prediction in cancer patients. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2006 Mar; 15(1): 90-5.
20. Raieli V, Eliseo M, Pandolfi E, La Vecchia M, La Franca G, Puma D et al. Recurrent and chronic headaches in children below 6 years of age. *J Headache Pain*. 2005 Jun; 6(3): 135-42.



21. Song TJ, Kim YJ, Kim BK, Kim BS, Kim JM, Kim SK et al. Characteristics of Elderly-Onset ( $\geq 65$  years) Headache Diagnosed Using the International Classification of Headache Disorders, Third Edition Beta Version. *J Clin Neurol Seoul Korea*. 2016 Oct; 12(4): 419–25.
22. Pascual J, González-Mandly A, Martín R, Oterino A. Headaches precipitated by cough, prolonged exercise or sexual activity: a prospective etiological and clinical study. *J Headache Pain*. 2008 Oct; 9(5): 259–66.
23. Kranz PG, Gray L, Amrhein TJ. Spontaneous Intracranial Hypotension: 10 Myths and Misperceptions. *Headache*. 2018 Jul; 58(7): 948–59.
24. M S, Lamont AC, Alias NA, Win MN. Red flags in patients presenting with headache: clinical indications for neuroimaging. *Br J Radiol*. 2003 Aug; 76(908): 532–5.
25. Ravishankar K. WHICH Headache to Investigate, WHEN, and HOW? *Headache*. 2016 Nov; 56(10): 1685–97.





## IZZIVI IN SPOZNANJA O PREVENTIVNEM ZDRAVLJENJU MIGRENE Z MONOKLONSKIMI PROTITELESI

### CHALLENGES AND FINDINGS ABOUT PREVENTIVE TREATMENT IN MIGRAINE USING MONOCLONAL ANTIBODIES

*Marjan Zaletel*

#### POVZETEK

Migrena je pomembna nevrološka motnja, saj je vodilni vzrok za leta, preživeta z invalidnostjo in globalnim bremenom bolezni. Monoklonska protitelesa proti peptidu, povezanim z genom za kalcitonin (CGRP), so specifična profilaktična zdravila za migreno. Pomembno mesto med njimi ima galkanezumab, humanizirano monoklonsko protitelo. Študije so pokazale pomembno zmanjšanje epizodnega bremena zaradi migrene. Randomizirane s placebom kontrolirane raziskave (RCT) EVOLVE-1 in EVOLVE-2 so pokazala, da galkanezumab učinkovito zmanjša število migrenskih dni in poveča kvaliteto življenja migrenikov z epizodno migreno. Študija REGAIN je pokazala, da je galkanezumab učinkovit pri kronični migreni, saj zmanjša število migrenskih napadov in onesposobljenost. Učinek zdravljenja se je vzdrževal skozi obdobje prejetja zdravila. Po prekinitvi zdravljenja z galkanezumabom se je število migrenskih dni povečalo pri epizodni in kronični migreni. Odtegnitvenih glavobolov ni bilo. Študija CONQUER je dokazala, da je galkanezumab varen, dobro prenosljiv in učinkovit pri mnogih bolnikih s pogosto migreno, tudi pri tistih z več neuspešnimi predhodnimi preventivnimi poskusi zdravljenja. Pogostnost stranskih učinkov, povezanih z zdravljenjem, je bila nizka. Večinoma so bili prehodni, blage ali zmerne stopnje. Galkanezumab ne povzroča resnih stranskih učinkov. Prav tako ni pomembnih neželenih učinkov, ki povzročajo prekinitev zdravljenja. Študije iz realnega življenja so potrdile rezultate RCT. Poleg tega so ugotovile, da so učinki večji, kot so bili ugotovljeni v RCT. Galkanezumab pa je varno in dobro prenosljivo zdravilo z učinkom, ki ni neodvisen od kulturnega okolja. Post hoc analiza je pokazala, da galkanezumab poleg epizodnega precej zmanjša tudi medepizodno breme migrene.

**Ključne besede:** galkanezumab, medepizodno breme migrene, migrena, prenosljivost, učinkovitost, varnost

#### SUMMARY

Migraine is an important neurological disorder, representing a leading cause of Years Lived with Disability (YLD) and a global disease burden. Monoclonal antibodies against calcitonin-gene-related peptide (CGRP) are specific prophylactic drugs for migraine. One drug that holds an important

place among them is galcanezumab, a humanized monoclonal antibody. The studies showed a significant improvement of the ictal burden of migraine. Randomized placebo-controlled trials (RCTs) EVOLVE-1 and EVOLVE-2 showed that galcanezumab effectively reduced the number of migraine days and increased the quality of life of migraineurs with episodic migraine. The REGAIN study showed that galcanezumab is effective in chronic migraine as it reduces the number of migraine attacks and disability. The effect was maintained throughout the period of treatment with the drug. After the discontinuation of galcanezumab, the number of migraine days increased in both episodic and chronic migraine. There were no withdrawal headaches. The CONQUER study demonstrated that galcanezumab is safe, well-tolerated and effective in many patients with frequent migraine, even in those who have failed multiple prior preventive treatments. The frequency of treatment-related side effects was generally low. They are mostly transient, mild or moderate in severity. Galcanezumab does not cause serious side effects. There are also no significant side effects that would cause the discontinuation of treatment. Real-life studies have confirmed the results of RCTs. In addition, they found that the effects were greater than those found in RCTs, and galcanezumab was a safe and well-tolerated drug with an effect independent of the cultural environment. In addition, post-hoc analysis showed that galcanezumab significantly reduces the interictal burden of migraine.

**Keywords:** efficacy, galcanezumab, interictal burden, migraine, safety, tolerability

## UVOD

Migrena je pogosta nevrološka motnja, ki prizadene približno 12 % populacije in je povezana z neznosnimi simptomi, ki onesposobijo. V starostni skupini od 15 do 49 let je vodilni vzrok za leta, preživeta z invalidnostjo (years lived with disability – YLD) (1). Migreniki lahko doživljajo primanjkljaj na vseh področjih življenja. Onesposobljenost ni omejena samo na migrenski glavobol, temveč se lahko pojavi pred migrensko epizodo in traja še po tem, ko se konča. Pri nekaterih se težave pojavljajo tudi med migrenskimi epizodami. Zato je cilj zdravljenja, da se migrenska epizoda čim prej in čim bolj učinkovito prekine. Preventivno zdravljenje je namenjeno zmanjšanju števila in intenzivnosti migrenskih epizod. Praviloma se uvede pri bolnikih, ki imajo štiri ali več migrenskih dni na mesec in jih migrena do neke stopnje ovira. Kljub temu je ugotovljeno, da le eden od treh migrenikov, ki izpolnjujejo kriterije za uvedbo preventivnega zdravljenja, to tudi prejme (2). Razlogi za neuvajanje preventivnega zdravljenja so številni. V ospredju so pomanjkljiva učinkovitost, pogosti neželeni učinki in visok delež prekinitev zdravljenja z nespecifičnimi zdravili iz skupin antiepileptikov, antihipertenzivov in antidepresivov. Študija je pokazala, da več kot 75 % bolnikov po 12 mesecih zdravljenja zamenja ali prekine nespecifični profilaktik, kar je povezano s stroški zaradi uporabe zdravstvenega sistema (3). Nepredvidljivost, povezana z učinkovitostjo profilaktičnih zdravil,

povzročča bolnikom z migreno trpljenje zaradi stigmatizacije in nezaupanja do zdravljenja. Pomemben dejavnik za neuvedbo profilaktičnega zdravila v našem okolju je otežena dostopnost do strokovnjakov za glavobole. Optimalno preventivno zdravilo za migreno mora imeti hiter učinek, ki se vzdržuje med zdravljenjem, je dobro prenosljivo in mora biti varno, kar omogoča trajnostni učinek in izboljša kvaliteto življenja migrenika.

Patofiziologija migrene je še vedno precej nejasna. Pomemben napredek predstavlja spoznanje, da je peptid, povezan z genom za kalcitonin (CGRP), pomemben za nastanek migrenske epizode. CGRP se sprošča iz končičev trigeminalnega živca med migrenskim glavobolom, povezan je s patofiziološko kaskado, ki obsega nocicepcijo, vnetje in vazodilatacijo. Zato je CGRP farmakološka tarča za migreno specifična preventivna in akutna zdravila. Galkanezumab je humanizirano monoklonsko protitelo, ki se selektivno veže na CGRP-ligand in zavira njegovo vezavo na CGRP-receptor. Je odobreno zdravilo za preventivno zdravljenje epizodne in kronične migrene pri odraslih migrenikih. Uporablja se v obliki avtoinjektorja enkrat mesečno. Začetni odmerek je 240 mg, kot polnilni odmerek, nato se odmerja 120 mg vsak mesec.

## **RANDOMIZIRANE S PLACEBOM KONTROLIRANE (RCT) ŠTUDIJE Z GALKANEZUMABOM**

V študiji, nadzorovani s placebom, EVOLVE-2 (Evaluation of LY2951742 in the Prevention of Episodic Migraine), (4) so ocenjevali učinkovitost galkanezumaba pri osebah, starih 18–70 let, z epizodno migreno, s pogostnostjo migrenskih dni med šest in 14 dni na mesec. Bolnike so randomizirali v skupino z galkanezumabom, 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 so se izboljšali migrenski dnevi v skupini galkanezumaba 120 mg v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo. V skupini galkanezumaba 120 mg so ugotavljali večje izboljšanje po lestvici HIT-6 v primerjavi s skupino placebo, kar pomeni, da se je izboljšala kvaliteta življenja zdravljenih z galkanezumabom. V tej študiji so zabeležili resne nevarne dogodke v 1,5 % primerov pri galkanezumabu 120 mg in 0 % v skupini s placebom. Dogodki niso bili povezani z zdravilom. V študiji ni bilo smrtnih primerov. V študiji EVOLVE-1 (5) so ocenjevali varnost in učinkovitost galkanezumaba pri osebah z epizodno migreno, s pogostnostjo migrenskih dni od šest do 14 dni mesečno. Bolnike so razvrstili v skupini galkanezumaba 120 mg (s polnitvenim odmerkom 240 mg) in galkanezumaba 240 mg, ki so prejeli subkutane injekcije zdravila enkrat mesečno, skupaj šest mesecev, in v skupino s placebom. V prvem in šestem mesecu so se zmanjšali migrenski dnevi v skupinah z galkanezumabom 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 z galkanezumabom se je pomembno zmanjšala poraba analgetikov (-1,8 in -12,1 tablete). V obeh skupinah z galkanezumabom se je izboljšala tudi ocena na lestvici MIDAS v primerjavi s placebom. Slednje

pomeni, da se je izboljšala kvaliteta življenja. Najmanj 50 % odzivnosti je bilo v obeh skupinah galkanezumaba pomembno višje kot v skupini s placebom. V tej študiji so zabeležili 12 resnih, neželenih dogodkov s stopnjo 2,9 % v skupini z galkanezumabom 120 mg in 0 % v skupini z galkanezumabom 240 mg ter 1,2 % v skupini s placebom. Dogodki niso bili povezani z zdravilom. V študiji ni bilo smrtnih primerov. V študiji REGAIN (*Evaluation of Galcanezumab in the Prevention of Chronic Migraine*) (6) so ocenjevali učinkovitost galkanezumaba 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 galkanezumab 120 mg subkutano s polnilnim odmerkom 240 mg od začetne ravni, druga galkanezumab 240 mg, tretja pa placebo. V trimesečnem obdobju so se zmanjšali migrenski dnevi v skupini z galkanezumabom 120 mg in galkanezumabom 240 mg v primerjavi s placebom. V skupini z galkanezumabom 240 mg se je pomembno zmanjšala uporaba zdravil za zdravljenje akutnih migrenskih epizod v primerjavi s placebom, medtem ko v skupini galkanezumaba 120 mg v primerjavi s placebom ni bilo razlik. V skupini galkanezumaba 120 mg so opazovali izboljšanje na lestvici MIDAS, ne pa tudi v skupini z galkanezumabom 240 mg, v primerjavi s placebom. Najmanj 50-odstotna stopnja odzivnosti je bila v obeh skupinah z galkanezumabom višja kot v skupini s placebom. V tej študiji so zabeležili 10 resnih neželenih dogodkov, pri 0,4 % primerov pri galkanezumabu 120 mg, 1,8 % pri galkanezumabu 240 mg in 0,7 % v skupini s placebom. Smrtnih primerov ni bilo. Opisane študije so nadaljevali v obliki opazovalne študije še štiri mesece. Opazovali so spremembe v številu migrenskih dni glede na izhodišče. Analiza podatkov je bila zasnovana na treh predhodno opisanih raziskavah, in sicer EVOLVE-1, EVOLVE-2 in REGAIN. Po obdobju dvojne slepe študije so bolniki z epizodno migreno vstopili v obdobje štirimesečnega opazovanja po prekinitvi zdravljenja, bolniki s kronično migreno pa v devetmesečno študijo odprtega dela, nato so nadaljevali s štirimesečnim opazovalnim obdobjem po prekinitvi zdravljenja (7). V raziskavi so sodelovali odrasli, stari od 18 do 65 let, z enoletno zgodovino migrene in njenim začetkom pred 50. letom starosti. Diagnoza migrene je bila ugotovljena s kriteriji mednarodnega združenja za bolečino ICHD-3 (8). V EVOLVE-1 in EVOLVE-2 bolniki niso prejeli preventivnih zdravil, v REGAIN so bila dovoljena preventivna zdravila, propranolol in topiramet, v stabilnih odmerkih. Bolniki niso prejeli onabotulinum toksina A. 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 galkanezumabom. Ocenjevali so tudi 50-odstotni odziv z galkanezumabom. Analiza je pokazala, da se je koristen učinek galkanezumaba pojavil v prvem mesecu zdravljenja in se je pri epizodni migreni vzdrževal naslednjih šest mesecev v času dvojne slepe raziskave. Podanaliza je pokazala, da se učinek galkanezumaba pojavi že prvi teden prvega meseca zdravljenja. V naslednjih mesecih se število migrenskih dni zmanjšuje tako pri galkanezumabu kot placebo. Primerjava je pokazala, da je zmanjševanje učinka pri galkanezumabu intenzivnejše kot pri placebo. Pri kronični migreni se je koristen učinek pojavil v prvem mesecu prejemanja galkanezumaba in se je vzdrževal skozi naslednje mesece. Prav tako kot pri epizodni se je učinek

galkanezumaba pri kronični migreni pojavil že v prvem tednu. Podobno je bilo s 50-odstotnim odzivom, tako pri epizodni kot kronični migreni. Več kot 50-odstotni odziv se je vzdrževal in bil pomembno večji od placeba vsaj šest mesecev. Podobno so bili učinki galkanezumaba večji pri kronični migreni. Razlika v učinku med epizodno in kronično migreno v vzdrževalnem učinku ni bila statistično pomembna. Po prekinitvi zdravljenja z galkanezumabom se je število migrenskih dni v skupini, ki je prejela galkanezumab, 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 placebom. Pri vseh raziskavah je bila razlika v številu migrenskih dni glede na izhodišče statistično značilna v obdobju po prekinitvi galkanezumaba. V EVOLVE-1 in EVOLVE-2 je bila razlika statistično značilna vse obdobje. Novih neželenih učinkov ni bilo. Odtegnitvenih glavobolov po ukinitvi z galkanezumabom ni bilo (7).

## Študija CONQUER pri težjih bolnikih z migreno

V študiji CONQUER je bilo vključenih 462 bolnikov z epizodno ali kronično migreno, ki se ni izboljšala po predhodnem zdravljenju z dvema do štirimi različnimi profilaktičnimi zdravili v največjem prenesljivem odmerku v dveh mesecih ali je bolnik prenehal jemati profilaktična zdravila zaradi neželenih učinkov v zadnjih 10 letih pred podpisom informirane privolitve (9). Bolniki, stari 18–75 let, s povprečno 13,4 ali 13,0 mesečnega dneva migrene so prejeli polnilni odmerek galkanezumaba v odmerku 240 mg. Sledile so mesečne injekcije galkanezumaba 120 mg in placebo. Zmanjšanje mesečnega števila dni migrene pri galkanezumabu je bilo 3,1 dneva večje kot pri placebu v 12-tedenskem opazovalnem obdobju. Študija je izpolnjevala tudi ključne sekundarne izhode, kot je sprememba mesečnih dni migrene v podskupini z epizodno migreno. Izboljšala se je kvaliteta življenja in zmanjšalo epizodno breme v celotni skupini in podskupini bolnikov z epizodno migreno. Prenašanje galkanezumaba je bilo dobro, kar kaže nizko število prekinitev zdravljenja. Varnostne ocene niso prinesle dodatnih ugotovitev. Čeprav monoklonska protitelesa ne zmanjšajo pogostosti migrene pri vseh bolnikih, so varna, dobro prenosljiva in učinkovita pri mnogih bolnikih s pogosto migreno, tudi pri tistih z več neuspešnimi predhodnimi preventivnimi poskusi zdravljenja.

## Varnost in prenosljivost galkanezumaba

Kot smo že omenili, varnost in prenosljivost igrata pomembno vlogo pri bolnikovi adherenci režima zdravljenja. Profil stranskih učinkov galkanezumaba so proučevali pri podskupini bolnikov z epizodno in kronično migreno, ki prej niso prejeli zdravila (10). Varnost in prenosljivost so ocenili tako, da so izračunali pogostnost z zdravljenjem povzročenih stranskih učinkov (*TEAEs – treatment-emergent adverse events*), resne stranke učinke zdravljenja (*SEA – serious adverse events*) in stranske učinke, ki so bili vzrok prekinitve zdravljenja (*AE – adverse*

event). Ugotovljeno je bilo, da je približno 78 % bolnikov zaključilo preizkušanje, pri 4 % bolnikov so se pojavili SAE, 5 % je prekinilo zdravljenje zaradi AE. Pri bolnikih, ki so zaključili zdravljenje, je bila complianca več kot 95 %. Delež prekinitev zaradi AE je bil nižji kot pri topiramatu. Najpogostejši TEAE so bili povezani s spremembo na mestu injiciranja, kot je bolečina ali kožna reakcija. Večina TEAE je bila prehodnih, blage in zmerne stopnje, brez očitne povezave z dolgotrajno izpostavljenostjo zdravilu. Vse študije so poročale o SAE, vendar se noben od teh SAE ni pojavil pri več kot enem bolniku. Zato študijsko zdravilo ni povzročilo nobenih SAE. Poleg tega niso zabeležili klinično pomembnih sprememb vitalnih znakov, EKG-ja oziroma laboratorijskih parametrov med zdravljenjem z galkanezumabom in placebom. Ker CGRP lahko povzroči vazodilatacijo, si vaskularno škodljive reakcije zaslužijo posebno pozornost. Po drugi strani nimamo dokazov, da je galkanezumab varen pri bolnikih z znanimi srčno-žilnimi boleznimi. Bolniki z akutnimi in pomembnimi srčno-žilnimi tveganji so bili namreč izključeni zaradi vključitev/izključitev kriterijev (11). Galkanezumab je pokazal nizko hepatotoksičnost in nefrotoksičnost v vseh testih, ker se večina protiteles izloči prek znotrajceličnega katabolizma. Študije niso ugotovile učinka protiteles (*anti-drug antibodies* – ADA) na varnost in učinkovitost galkanezumaba (12). Ni ugotovljene specifične toksičnosti za mater. Prav tako ni podatkov o večji pogostnosti prirojenih napak ali spontanih splavov (13). Zaradi razmeroma omejenega števila prijavljenih neželenih učinkov zdravil in pomanjkanja podatkov o varnosti je potreben stalen nadzor nosečnic in doječih žensk, ki so izpostavljene galkanezumabu.

## ŠTUDIJE RESNIČNEGA ŽIVLJENJA GARLIT IN JAPONSKA ŠTUDIJA

Čeprav so randomizirane s placebom kontrolirane študije (RCT) pomembne za vzpostavitev novih učinkovitih terapij, so potrebne študije v resničnem življenju zaradi optimalne uporabe novega zdravljenja v bolj kompleksnem, kliničnem okolju. Študija GARLIT (14), ki je trajala šest mesecev, je pokazala, da je galkanezumab učinkovit, varen in dobro prenosljiv kot preventivno zdravilo za kronično in visokofrekvenčno migreno. Zmanjšanje mesečnega števila migrenskih in glavobolnih dni je bilo večje, kot so ugotovili v RCT. Število mesečnih migrenskih dni je bilo skoraj enkrat manjše, kot je bilo v študijah EVOLVE-1 in 2 in več kot pri dvakrat manjše kronični migreni v študiji REGAIN po treh mesecih zdravljenja. Zmanjšanje migrenskih dni se je pokazalo po polnitvenem odmerku že v prvem mesecu in se nato postopoma zmanjševalo v naslednjih mesecih. Podoben, značilen hiter odziv po galkanezumabu so opisali v posthock analizi študije CONQUER (15). Študija GARLIT je vključila bolnike z migreno, ki jih je težko zdraviti oziroma so imeli tri neuspešne poskuse zdravljenja s profilaktiki. Taki bolniki so bili v študijah EVOLVE in REGAIN slabo zastopani. Pogosteje so bili vključeni v študiji CONQUER, kljub temu je bil učinek v študiji GARLIT večji. V študiji GARLIT so galkanezumab bolniki dobro prenašali, resnih neželenih učinkov ni bilo. Najpogostejša neželena učinkina sta bila zaprtost in reakcija na mestu injiciranja, kar se je zgodilo predvsem v prvem mesecu in se je nato izboljšalo. Bolniki niso imeli srčno- in možgansko-žilnih



dogodkov. Študija GARLIT je pokazala, da galkanezumab hitro olajša migreno tudi v resničnem življenju in omogoča trajno korist v celotnem obdobju zdravljenja pri večini bolnikov. Onesposobljenost bolnika zaradi epizodnega bremena se je v študiji GARLIT pomembno zmanjšala. Poudariti je treba, da so bili vključeni bolniki, ki jih je težje zdraviti kot tiste s povečanim indeksom telesne mase in ki so imeli več neuspešnih preventivnih, predhodnih terapij.

Študija GARLIT je bila narejena na zahodni, italijanski populaciji. Zato je zanimiva študija iz resničnega življenja, ki je bila opravljena na vzhodni, japonski populaciji (16). Ta študija je pokazala, da je galkanezumab učinkovit in varen za preprečitev migrene na Japonskem. Anti-CGRP monoklonska protitelesa so izboljšala simptome, povezane z migreno, in zmanjšala slabost in bruhanje pri skoraj polovici bolnikov po treh mesecih zdravljenja. Kljub zmanjšanju števila glavobolov so ugotovili, da so premonitorni simptomi brez glavobola prisotni pri več kot 50 % bolnikov.

## **BREME MIGRENE V OBDOBJU MED DVEMA EPIZODAMA - MEDEPIZODNO BREME**

Medepizodno breme je opredeljeno kot izguba zdravja ali dobrega počutja, ki ga je mogoče pripisati migreni kot izkušnja migrenika v obdobju, ko nima glavobola (17). Izkušnja obsega vsakodnevna življenjska področja. V kvalitativnih študijah so bolniki navedli vedenjske spremembe, prilagoditvene težave, napete medosebne odnose, socialno izolacijo, vpliv na delo in kariero, kot so občutek nemoči, nezanesljivost, tesnoba zaradi pričakovanja migrenske epizode. Predhodne raziskave so ugotovile, da je medepizodno breme povezano z duševnimi motnjami, kot sta anksioznost in depresija. Poleg tega je zmanjšana storilnost oziroma dela zmožnost (18). Nedavna analiza zdravljenja z galkanezumabom je pokazala precejšnje zmanjšanje epizodnega bremena. Post hoc analiza podatkov iz študije CONQUER (15) pa je ugotovila tudi pomembno zmanjšanje medepizodnega bremena (19), ki so ga merili z MIBS-4 (*four-item Migraine Interictal Burden Scale*). Pomembno izboljšanje MIBS-4 je bilo opazno že v prvem mesecu zdravljenja tako za epizodno kot kronično migreno. Medepizodno breme se je v naslednjih treh mesecih še nadalje zmanjševalo.

## **SKLEP**

Migrena je bolezen, ki ima velik učinek na javno zdravje, ker ima pomemben delež v globalnem bremenu bolezni. Biopsihosocialni pristop k zdravljenju migrene zagotavlja dolgoročno obvladovanje migrene. Zdravljenje z biološkim zdravilom galkanezumab 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. Metaanaliza je sistematično pokazala, da je galkanezumab boljši od placeba v smislu učinkovitosti, varnosti in

prenašanja. Galkanezumab je varno in dobro prenosljivo zdravilo za bolnike z epizodno in kronično migreno, kar potrjujejo študije iz realnega življenja. Učinek zdravljenja se v obdobju po prekinitvi galkanezumaba postopoma zmanjšuje. Kljub temu ni dokazov o prekinitvenih glavobolih po večmesečnem zdravljenju. Osebne izkušnje kažejo, da je potek v prvih mesecih po prekinitvi galkanezumaba precej različen. Galkanezumab poleg epizodnega precej zmanjša tudi medepizodno breme migrene. Zato je pomembno, da bolniki z migreno uporabljajo nefarmakološke strategije za obvladovanja migrene.

## 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. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, et al. *Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy*. *Neurology*. 2007; 68(5): 343–9.
3. Ford JH, Schroeder K, Nyhuis AW et al. *Cycling through migraine preventive treatments: implications for all-cause total direct costs and disease-specific costs*. *J Manag Care Spec Pharm*. 2019; 25(1): 45–59.
4. 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.
5. Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q et al. *Evaluation of Galcanezumab for the Prevention of Episodic Migraine: The EVOLVE-1 Randomized Clinical Trial*. *JAMA Neurol*. 2018; 75(9): 1080–88.
6. Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, et al. *Galcanezumab in chronic migraine: the randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study*. *Neurology*. 2018; 91(24): e2211–21.
7. Kuruppu DK, North JM, Kovacic AJ et al. *Onset, Maintenance, and Cessation of Effect of Galcanezumab for Prevention of Migraine: A Narrative Review of Three Randomized Placebo-Controlled Trials*. *Adv Ther*. 2021; 38(3): 1614–26.
8. *Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition*. *Cephalalgia*. 2018; 38(1): 1–211.
9. Mulleners WM, Kim B-K, Lainez MJA, et al. *Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial*. *Lancet Neurol* 2020; 19(10): 814–25.
10. Camporeale A, Kudrow D, Sides R et al. *A phase 3, longterm, open-label safety study of galcanezumab in patients with migraine*. *BMC Neurol*. 2018; 18(1): 188–200.
11. Oakes TM, Kovacs R, Rosen N et al. *Evaluation of Cardiovascular Outcomes in Adult Patients With Episodic or Chronic Migraine Treated With Galcanezumab: Data From Three Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled EVOLVE-1, EVOLVE-2, and REGAIN Studies*. *Headache*. 2020; 60(1): 110–23.
12. Lupi C, Guerzoni S, Negro A et al. *Once-monthly galcanezumab for the prevention of migraine in adults: an evidence-based descriptive review and potential place in therapy*. *Ther Clin Risk Manag*. 2019; 15: 557–69.
13. Nosedà R, Bedussi F, Gobbi C et al. *Safety profile of erenumab, galcanezumab and fremanezumab in pregnancy and lactation: Analysis of the WHO pharmacovigilance database*. *Cephalalgia*. 2021; 41(7): 789–98.

14. Vernieri F, Altamura C, Brunelli N et al. GARLIT Study Group. Galcanezumab for the prevention of high frequency episodic and chronic migraine in real life in Italy: a multicenter prospective cohort study (the GARLIT study). *J Headache Pain*. 2021; 22(1): 35.
15. Schwedt TJ, Kuruppu DK, Dong Y et al. Early onset of effect following galcanezumab treatment in patients with previous preventive medication failures. *J Headache Pain*. 2021; 22(1): 15.
16. Takizawa T, Ohtani S, Watanabe N et al. Real-world evidence of galcanezumab for migraine treatment in Japan: a retrospective analysis. *BMC Neurol*. 2022; 22(1): 512.
17. Lampl C, Thomas H, Stovner LJ et al. Interictal burden attributable to episodic headache: findings from the Eurolight project. *J Headache Pain*. 2016; 17:9.
18. Buse DC, Rupnow MF, Lipton RB. 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): 422–35.
19. Lipton RB, Buse DC, Sandoe CH et al. Changes in migraine interictal burden following treatment with galcanezumab: Results from a phase III randomized, placebo-controlled study. *Headache*. 2023 (v tisku).





## IZKUŠNJE IZ REALNEGA ŽIVLJENJA PRI PREVENTIVNEM ZDRAVLJENJU MIGRENE

### REAL-LIFE EXPERIENCE IN PREVENTIVE TREATMENT OF MIGRAINE

---

*Luka Notar*

#### **POVZETEK**

Migrena je pogost glavobol s prevalenco 20 % pri ženskah in 8 % pri moških. Zdravljenje migrenskih glavobolov je za posameznika izrednega pomena, saj bistveno vpliva na kvaliteto življenja. Zdravljenje lahko razdelimo na akutno in preventivno, prav tako pa na farmakološko in nefarmakološko. Pregled izvidov kaže, da se večina strokovnjakov, ki se bolj ukvarjajo z migrenskimi glavoboli, odloča za farmakološke terapije, medtem ko redno pozabljamo na pomen nefarmakoloških ukrepov.

**Ključne besede:** preventivno zdravljenje, realno življenje

#### **SUMMARY**

Migraine is a frequent headache with a prevalence of 20% in women and 8% in men. The treatment of migraine headaches is of the utmost importance for each individual, as it essentially affects quality of life.

Treatment can be divided into acute and preventive treatment, as well as into pharmacological and non-pharmacological treatment. The survey of results shows that most specialists treating migraine headaches use pharmacological therapies, whereas the importance of non-pharmacological measures is often neglected.

**Keywords:** preventive medicine, real-life experience

#### **UVOD**

Smernice in priporočila različnih združenj, tudi slovenska priporočila, nas usmerjajo pri tem, kakšno naj bi bilo najprimernejše preventivno zdravljenje migrenskih glavobolov. Migrenski napadi se pri posameznikih razlikujejo po trajanju napadov, intenzivnosti bolečine, spremljajočih simptomih, pogostnosti in stopnji vpliva na kakovost življenja. Različni so tudi sprožilci migrenskih napadov. Vsem bolnikom s potrjeno diagnozo migrene bi morali ponuditi farmakološko in/ali nefarmakološko terapijo.

## PREVENTIVNO ZDRAVLJENJE

Preventivno zdravljenje migrene naj bi uvedli takrat, ko začnejo napadi zmanjševati kvaliteto življenja osebe z migreno kljub akutnemu zdravljenju, ko so napadi pogosti in je tveganje za razvoj glavobola zaradi zlorabe analgetikov ob njihovi neučinkovitosti ter prekomerni porabi. Dodatna kriterija naj bi bila frekvenca napadov in stopnja prizadetosti ob napadu, navadno 2–3 migrenski napadi s precejšnjim negativnim vplivom na kvaliteto življenja oziroma štirje ali več napadov z blago onesposobljenostjo, pri posameznikih s kompliciranimi migrenami z onesposabljujočimi avrami (hemiplegična avra, avra možganskega debela) in dolgotrajnimi avrami (več kot 60 minut, po migrenskem infarktu), če imajo posamezniki pogoste migrenske statuse, ob slabi toleranci akutnih zdravil zaradi stranskih učinkov (1, 2, 3).

Cilja profilaktične terapije sta obvladovanje migrene z zmanjšanjem frekvence napadov, stopnje prizadetosti posameznika ob napadu, trajanja napada ter preprečitev prevelike uporabe zdravil in razvoja glavobola zaradi zlorabe analgetikov ob napadih (1, 3).

V Sloveniji so strokovnjaki leta 2022 predstavili algoritem za preventivno zdravljenje migrene, ki je usklajen z dejavnostmi v našem zdravstvenem sistemu in temelji na štirih izbirah zdravljenja (3). V vmesnem času se je zgodila pomembna sprememba smernic o uporabi monoklonskih protiteles, ki vplivajo na prvi izbor terapije (4). Sam algoritem, podobno kot tuje smernice, daje velik pomen nefarmakološki obravnavi, ki zajema psihosocialne dejavnike (1, 2, 3). Velik pomen je na uporabi nutricevtikov, pri čemer druga združenja opozarjajo na pomanjkljivost znanstvenih dokazov učinkovanja (1, 3).

### Preventivno zdravljenje – primarni izbor

Za preventivno zdravljenje v prvem izboru naj bi tako uporabljali zdravila iz štirih različnih farmakoloških skupin, v zadnjem letu iz treh predhodno znanih (propranolol, topiramata, amitriptilin) ter v letu 2022 odobrene skupine monoklonskih protiteles (3, 4). Večina preventivnih zdravil, zlasti iz treh predhodno znanih, ima potencialno neželene učinke. Pri uvedbi moramo upoštevati razmerje med tveganjem in koristjo za bolnika (3).

#### **Nutricevtiki**

Slovenski algoritem predvideva uporaba nutricevtikov že v sklopu jemanja terapije primarnega izbora. Koencim Q10 močno priporočajo v odmerku 300 mg na dan (100 mg trikrat na dan), kakovost dokaza za profilakso migrene pa je nizka. Za magnezij obstajata močno priporočilo in nizka kakovost dokaza. Magnezijev citrat za preventivo migrene priporočajo v odmerku 600 mg (3).

Priporočila drugih združenj se razlikujejo, praviloma pa jih ne priporočajo kot prvi izbor (1, 2, 5).

### ***Dnevnik glavobola***

Vsak bolnik naj bi po postavljeni diagnozi najmanj štiri tedne izpolnjeval dnevnik glavobola. Dnevnik glavobola je namenjen ugotavljanju točne diagnoze. Z uporabo dnevnika lažje ločimo glavobol tenzijskega tipa, blago obliko migrene in čezmerne uporabe analgetikov. Poda informacijo o stopnji migrenskih glavobolov in s tem prispeva k odločitvi za začetno akutno zdravljenje. Bolniki lahko uvidijo povezavo med dejavniki in ugotovijo sprožilce migrene. Koledar glavobola je pomemben za spremljanje terapevtskih intervencij, kar velja predvsem za nova zdravila (3).

### **Preventivno zdravljenje – sekundarni izbor**

Druga linija migrenske profilakse poteka na sekundarni ravni v nevrološki ali algološki ambulanti. Indikacija za napotitev na sekundarno raven je neodzivnost bolnika na dve profilaktični terapiji od priporočenih. Neodzivnost ne pomeni le neučinkovitost profilaktičnega, ampak tudi opustitev profilaktičnega zaradi stranskih učinkov. Ob tem morajo biti upoštevani nefarmakološki in psihosocialni dejavniki (3).

Slovenski algoritem pri zdravljenju drugega izbora priporoča zdravila iz skupine antiepileptikov (valproat, gabapentin), betablokerjev (bisoprolol, metoprolol), antidepresivov (venlafaksin), antihipertenzivov (kandesartan, flunarizin) (3). Nemško združenje v drugem izbora priporoča kandesartan, lisinopril, magnezij, magnezij z dodatki koencima Q10 in vitamina B2.

### **Preventivno zdravljenje – terciarni izbor**

V slovenskem algoritmu iz leta 2022 je omenjeno, da terciarna raven obsega multidisciplinaren pristop, sestavljen iz strokovnjakov nevrologije, psihiatrije, psihologije, algologije in fizioterapevtske. Nanaša se na postopke v algoloških ambulantah in obsega kombinacijo zdravil prve in druge izbire, maloinvazivne intervencijske postopke, nevromodulacijske metode ter omenjeno obravnavo v multidisciplinarnem timu.

### **Nefarmakološka obravnava**

V predlaganem slovenskem algoritmu je nefarmakološka obravnava predvidena v vseh sklopih zdravljenja. Redna telesna aktivnost naj bi zmanjšala

število migrenskih dni, primerljiva naj bi bila z jemanjem topiramata, ob tem pa izkazuje bistveno manj stranskih učinkov (3).

## Biovedenjske terapije

Vedenjska kognitivna terapija, biološka povratna zveza, sprostitvene terapije so učinkovite pri preventivnem zdravljenju migren, nekoliko manj učinkovite pri akutnem zdravljenju (2, 3).

Indikacije za bolnike/bolnice, ki:

- ne želijo farmakoloških ukrepov;
- imajo nezadosten odziv, slabo toleranco ali medicinske kontraindikacije za specifična zdravljenja;
- so noseče, dojijo ali načrtujejo nosečnost;
- imajo anamnezo zgodovino glavobola zaradi zlorabe analgetikov;
- izkazujejo stres kot glavni dejavnik za razvoj glavobola (2).

## Potreba po slikovni diagnostiki

Glavobole delimo na primarne (brez jasne vzročne patologije) in sekundarne (z jasno vzročno patologijo, poškodbo ali sistemsko boleznijo). Najpogostejši primarni glavobol je glavobol tenzijskega tipa, sledijo migrena, glavobol v skupkih ter drugi. Ob pregledu je z anamnezo in statusom ter do zdaj opravljenimi preiskavami treba ločiti primarni glavobol od sekundarnega, saj to vodi v odločitve o nadaljnji diagnostični obravnavi ter slikanju (5, 6).

Le malo bolnikov z glavobolom ima sekundarni glavobol. Zavedati se je treba, da slikovna diagnostika pri vsakem glavobolu vodi v lažno pozitivne izvide in naključne najdbe. Pri odločitvi o slikanju naj bi se držali opozorilnih znakov (»red flag«), ki vključujejo: 1. sistemske simptome, vključno s povišano telesno temperaturo, 2. anamnezo neoplazme, 3. nevrološko prizadetost, 4. nenaden začetek, 5. starost, 6. spremembo narave glavobola ali nedaven pojav novega glavobola, 7. pozicijski glavobol, 8. poslabšanje ob kašljanju, kihanju, telovadbi, 9. papiledem, 10. progresiven glavobol ali atipično prezentacijo, 11. nosečnost, 12. boleče oči z avtonomnimi znaki, 13. razvoj glavobola po travmi, 14. anamnezo prizadetosti imunskega sistema, 15. preveliko uporabo zdravil ali novo zdravilo ob začetku glavobola (7).

Ameriško združenje za glavobol (AHS, 2020) priporoča, da ni treba opraviti slikovne diagnostike glave pri bolnikih, ki imajo značilen migrenski glavobol z normalnim nevrološkim statusom – stopnja dokaza A (Grade A: strong recommendation, high quality evidence). Napotili naj bi jih v primeru neobičajne, podaljšane, vztrajne avre; pri povečani frekvenci, s hujšim potekom, pri spremembi migrenskih značilnosti; pri prvi ali najhujši migreni; migreni z avro možganskega debla, hemiplegični migreni, migrenskih avrah brez glavobola,



migreni, locirani ves čas na eni strani, posttravmatskih migrenah – stopnja dokaza C (Grade C: strong recommendation, low quality evidence) (8).

Nekateri priporočajo, da se opravi diagnostika zaradi zmanjšanja anksioznosti ob glavobolu. Študije kažejo, da učinek takega slikanja izzveni v enem letu (9).

## ZBIRANJE PODATKOV

Iz informacijskega sistema sem v časovnem obdobju od 1. 1. 2022 do 28. 2. 2023 izbral bolnike z diagnozami G43.0-43.8. Pregledal sem 500 naključno izbranih izvidov bolnikov, ki so bili pregledani v različnih ambulantah Kliničnega oddelka za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo – KOVNINT (ambulanta za vaskularno nevrologijo in intenzivno terapijo, hitra ambulanta za vaskularno nevrologijo, splošna ambulanta za vaskularno nevrologijo) ter v urgentni nevrološki ambulanti – SUN. Iz popisa sem med drugim izbral različne podatke o predpisu preventivne terapije, nutricevtikov, opravljeni slikovni diagnostiki, nefarmakoloških ukrepih, predpisovanju dnevnika ter druge podatke. Predstavljenih je nekaj bolj zanimivih. Upošteval nisem bolnikov, pri katerih smo prekinili terapijo, ki vpliva na CGRP, bodisi zaradi prenehanja po določenem času, neučinkovanja ali stranskih učinkov. Skupina 15 nevrologov je obravnavala po več bolnikov, večina zdravnikov pa posamezne bolnike.

## REZULTATI

Od 500 pregledanih popisov bolnikov je bilo 398 (79,6 %) žensk in 102 (20,4 %) moška. Od pregledanih popisov bolnikov jih je bilo 229 takih, ki so primerni za uvedbo preventivne terapije glede na kriterije pogostosti in onesposablajočega migrenskega glavobola.



Slika 1. Delež posameznih zdravil za preventivo zdravljenja

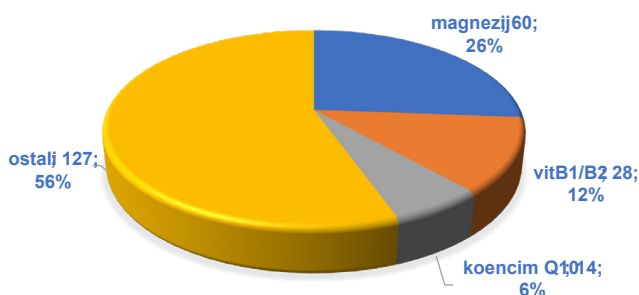
Prevladoval je predpis zdravil, ki so bila do polovice leta 2022 prvi izbor terapije. Tako smo 20 (9 %) bolnikom predpisali amitriptilin, 26 (11 %) bolnikom topiramatom, 46 (20 %) bolnikom propranolol. Na novo smo izbranim bolnikom prvič za preventivno zdravljenje predpisali 50 zdravil, ki so usmerjena proti CGRP (17 (7 %) predpisov erenumaba, 18 (8 %) galkanezumaba, 15 (7 %) fremanezumaba)).

Od zdravil drugega reda smo v sklopu preventivnega zdravljenja 8 bolnikom predpisali kandesartan.

15 bolnikov je prejelo antidepresiv, antiepileptične terapije kot preventivnega zdravljenja nismo predpisali.

Pogosto so bili predpisani nutricevtiki. V 60 primerih smo svetovali jemanje magnezija, v 28 primerih vitamin B (B1/B2 ali B2), 14 bolnikom smo predpisali koencim Q10; zadnjega praviloma v kombinaciji z vsemi tremi (magnezij, vitamin B ter koencim Q10).

## UPORABA NUTRICEVTIKOV



Slika 2. Uporaba nutricevtikov

Od 229 bolnikov, primernih za preventivno zdravljenje, je 167 bolnikov navajalo dlje časa trajajoč glavobol. V 29 primerih smo na pregledih obravnavali bolnike, ki so imeli opravljen CT glave. 13 bolnikov smo napotili na CT. 84 bolnikov je že imelo opravljen MR glave. 50 bolnikov smo poslali na slikanje glave z MR, hkrati ali posamezno 29 bolnikov tudi na MRA TOF.

Glede na popis smo 116 bolnikom ob pregledu svetovali dnevnik glavobola. Nefarmakološki ukrepi preventivnega zdravljenja so bili omenjeni pri 47 bolnikih.

V algološko ambulanto smo napotili 10 bolnikov.

Stres je bil večkrat omenjen kot sprožilni dejavnik. Nikogar od bolnikov nismo napotili na obravnavo k psihologu za morebitno vedenjsko kognitivno terapijo.

Sledenje bolnikom je slabo organizirano. Pri uvedbi terapije, ki zahteva preverbo učinkovanja po treh mesecih, se večinoma zanašamo na bolnike, da nam bodo podatke posredovali prek spletne pošte. Uvajanje subkutane terapije ni bilo sistemsko, potekalo je z improvizacijo iskanja prostora za predstavitev aplikacije terapije ali pa smo to nalogo preložili na družinske zdravnike.

## ZAKLJUČEK

Namesto diskusije bi raje omenil, da so teorija, smernice in priporočila za obravnavo bolnikov za preventivno terapijo znani in nas usmerjajo pri vodenju bolnikov. Pregled naključnih izvidov iz obravnave v nevroloških ambulantah v lanskem letu kaže na različno obravnavo nevrologov. V preventivnem zdravljenju je še prevladovala starejša terapija. Razvidno je, da je veliko ljudi opravilo slikovno diagnostiko. Pri svetovanju glede nefarmakoloških ukrepov nismo dosledni. Ob tem se je treba zavedati, da smo marsikaterega bolnika že predhodno seznanili z ukrepi. Zdi se tudi, da na biovedenjsko terapijo v glavnem pozabljamo.

Rezultati izražajo delo v ambulantah v sklopu Poliklinike in Nevrološke klinike.

## LITERATURA

1. Diener HC, Dagny HL, Nägel S, et al. Treatment of migraine attacks and prevention of migraine: Guidelines by the German Migraine and Headache Society of Neurology. *Clin Transl Neurosci.* 2019; 3(1): 3; 1–40.
2. Ailani J, Burch RC, Robbins MS, et al. The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache.* 2021; 61: 1021–39.
3. Zaletel M, Požlep G, Zupan M, Žvan B. Novejše smernice in priporočila za preventivno zdravljenje migrene v Sloveniji - predlog algoritma. V: Zaletel M, Zupan M, Žvan B, ur. *Migrena 2022.* Ljubljana: Društvo MŽB, 2022: 59–78.
4. Sacco S, Amin FM, Ashina M, et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention – 2022 update. *J Headache Pain.* 2022; 23: 67.
5. Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S, et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps. *Nature Review Neurology.* 2021; 17: 501–14.
6. Zaletel M, Kolenc M. Posnemovalci migrene. V: Zaletel M, Zupan M, Žvan B, ur. *Glavobol 2019.* Ljubljana: Društvo MŽB, 2019: 157–68.
7. Do TP, Remmers A, Schytz HW, et al. Red and orange flags for secondary headaches in clinical practice. *Neurology.* 2019; 92: 1–11
8. Randolph RW, Burch RC, Frishberg BM, et al. Neuroimaging for Migraine: The American Headache Society Systematic Review and Evidence-Based Guideline. *Headache.* 2020; 60: 318–36.
9. Howard L, Wessely S, Leese M, et al. Are investigations anxiolytic or anxiogenic? A randomised controlled trial of neuroimaging to provide reassurance in chronic daily headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005; 76: 1558–64.





## PREVENTIVNO ZDRAVLJENJE MIGRENE Z MPT PROTI CGRP PRI MLADOSTNIKI

### THE PREVENTIVE TREATMENT OF MIGRAINE WITH ANTI-CGRP MABS IN ADOLESCENTS

*Zvonka Reber Primec*

Pregledni članek

#### POVZETEK

Pogosti glavoboli pri otrocih in mladostnikih pomenijo zmanjšano kakovost življenja, saj povzročajo omejitve na osebnem, šolskem in socialnem področju. Nedavne raziskave kažejo naraščanje pojavljanja epizodičnih in kroničnih oblik glavobola pri otrocih in mladostnikih v zadnjih letih. Glavobol, čeprav pogosta motnja pri otrocih in mladostnikih, pa je podcenjen, saj je premalo poudarka na preprečevanju in zdravljenju primarnih glavobolov.

V preglednem prispevku so predstavljene nove možnosti za akutno in preventivno zdravljenje za mlade bolnike z migreno. Uporaba monoklonskih protiteles proti CGRP v zdravljenju migrenskih glavobolov pri mladostnikih je za zdaj indicirana le v skrbno izbranih individualnih primerih, kjer dosedanja preventivna terapija ni bila uspešna in je stopnja oviranosti zaradi migrene velika.

**Ključne besede:** CGRP, migrena, mladostnik, monoklonska protitelesa, zdravljenje

#### SUMMARY

Frequent headaches in children and adolescents lead to a reduced quality of life, through limitations in the personal, school and social spheres.

Recent research has shown an increase in the occurrence of episodic and chronic forms of headaches in children and adolescents in the last few years. Headaches, a common disorder in children and adolescents, are underdiagnosed and insufficient effort is undertaken for the prevention and treatment of primary headaches. In this review, new options for acute and preventive treatment for young patients with migraine are presented. The use of monoclonal antibodies against CGRP in the treatment of migraine headaches in adolescents is currently indicated in carefully selected individual cases where previous preventive therapy has failed and the level of disability due to migraine is severe.

**Keywords:** adolescent, CGRP, calcitonin gene-related peptide, migraine, monoclonal antibody, treatment

## UVOD

Incidenca in prevalence migrene sta visoki že pred 20. letom starosti, kar uvršča migreno med pomembne zdravstvene probleme in je pogosto vzrok slabše kakovosti življenja otrok in mladostnikov (1–3). Novejše epidemiološke raziskave kažejo, da ima 8–23 % otrok do 15. leta starosti migrenske glavobole, med njimi je kar 0,6–1,8 % mladostnikov s postavljeno diagnozo kronične migrene, kot jo opredeli (ICHD 3) (2-5), kar pomeni pomembno funkcionalno oviranost, pogosto izostajanje od pouka in pristočasnih aktivnosti ter čezmerno rabo analgetikov (6).

## Obseg problema

Glavobol je na drugem mestu po deležu let življenja z oviranostjo (7). V Evropski uniji je ocenjeno, da je strošek zaradi glavobolov več kot 100 milijard evrov letno (8). Pred kratkim je raziskava v Avstriji (vključili so 3386 šolarjev med 10. in 18. letom) pokazala enoletno prevalenco glavobolov pri 75,7 % preiskovancev, od tega je imelo 24 % migrene, 21 % tenzijski glavobol, 3 % kronični in 26 % neopredeljen glavobol (9).

## Diagnoza in obravnava

Čeprav je razmeroma pogosta, migrena velikokrat ni diagnosticirana, saj le tretjina bolnikov išče posvet zaradi migrene (1, 3). Diagnoza migrene pri otroku in mladostniku je z uporabo smernic praviloma lahka, če tak posameznik obišče zdravnika (5). V literaturi namreč poročajo, da je diagnoza migrene še vedno velikokrat postavljena prepozno, kar posledično vodi v večjo oviranost, saj tako akutni migrenski napadi kot preventivno zdravljenje niso optimalno urejeni (1–4). Hkrati zaradi neprepoznane diagnoze in/ali podcenjevanja in nerazumevanja težav, ki jih migrena povzroča, ti bolniki nimajo ustrezne obravnave, okolica jih ne razume, če npr. šolarji med poukom zaradi akutnega migrenskega napada ne zmorejo funkcionirati kot običajno. Utrujenost in težave s koncentracijo ovirajo šolarja ali mladostnika pogosto še bolj kot glavobol, ki ga deloma ublažijo zdravila. Po uspešnem celostnem pristopu k zdravljenju namreč poročajo, da se jim je kakovost življenja bistveno spremenila.

Ustrezno profilaktično zdravljenje prejme le 5–13 % ljudi z migreno, čeprav ima indikacije za profilaktično zdravljenje kar 38,8 % ljudi (10).

## PREVENTIVNO ZDRAVLJENJE MIGRENE V PEDIATRIČNEM OBDOBJU

Pri posameznikih z migreno lahko že osebni zdravnik pristopi celostno k obvladovanju migrenskih epizod: za znižanje frekvence in jakosti napadov svetuje prilagoditve življenjskega sloga, obvladovanje sprožilnih dejavnikov

ter predlaga ustrezno zdravljenje akutnih epizod migrene (1). Ob pogostih migrenah uvede preventivno zdravljenje, ki pa se v praksi razmeroma redko izvaja (10, 11). Za preprečevanje pogostih migren v otroštvu so namreč poleg zgoraj naštetih splošnih ukrepov trenutno na voljo zdravila, ki so prvotno namenjena drugim indikacijam: hipertenziji, epilepsiji, depresiji (10, 11). Ker imajo ta zdravila številne neželene učinke, jih šolarji in mladostniki, predvsem pa njihovi starši, pogosto odklonijo. V primerih, ko jih vendarle sprejmejo in jih uspejo jemati vsaj tri mesece, pa je učinek glede na pričakovanja premajhen, zato terapijo prekinejo.

### **Placebo učinek: zdravila**

Učinek placeba pri mladih bolnikih z migreno se kaže v velikem zmanjšanju tako pogostosti kot intenzivnosti migrenskih napadov in je verjetno eden od razlogov za številne neskladne raziskave. Čeprav je placebo uporaben v klinični praksi, pomeni nepremostljivo pristranskost v farmakoloških kot nefarmakoloških intervencijskih študijah (10–12).

Da bi ovrednotili učinkovitost preventivnih zdravil za znižanje frekvence glavobolov pri otrocih z migreno, so pregledali vse randomizirane kontrolirane raziskave za obdobje od 2003 do 2018 in ugotovili, da pravzaprav ni zanesljivih dokazov superiornosti večine preventivnih zdravil v primerjavi s placebom: 15 raziskav do leta 2018 (11), 23 raziskav do leta 2020 (10).

Med verjetno učinkovita sta se uvrstila le propranolol in topiramet v primerjavi s placebom (vsaj 50-odstotno zmanjšanje pogostosti glavobolov) (10–12).

V primerih kombinacije dveh preventivnih ukrepov sočasno je bila pri otrocih z migreno, ki so prejeli amitriptilin in kognitivno vedenjsko terapijo, verjetnost zmanjšanja glavobola večja kot pri tistih, ki so bili poleg amitriptilina deležni le izobraževanja o glavobolu (11, 12).

Pomembnih dolgoročnih učinkov za profilakso migrene v primerjavi s placebom pa ni pokazala nobena raziskava. Profilaktično farmakološko zdravljenje ima torej le malo dokazov, ki podpirajo učinkovitost pri pediatrični migreni.

### **Specifično zdravljenje: monoklonska protitelesa proti CGRP**

Na podlagi predkliničnih in kliničnih dokazov, da ima peptid v povezavi z genom za kalcitonin, s kratico CGRP (angl. calcitonin gene-related peptide) pomembno vlogo pri patofiziologiji migrene, so v zadnjem desetletju razvili specifična zdravila – monoklonska protitelesa (mPT), usmerjena na CGRP (CGRP-mPT) (13). V letu 2018 so bila v ZDA registrirana prva tri monoklonska protitelesa, ki z vezavo na receptor CGRP pomembno zmanjšajo frekvenco migrenskih glavobolov ali njihovo intenziteto.

Učinkovitost se je pokazala že v prvih randomiziranih kliničnih raziskavah pri odraslih, ko so poročali o do 50-odstotnem izboljšanju po treh mesecih zdravljenja z zaviralci CGRP. Stranskih oz. neželenih učinkov in imunskih reakcij je bilo relativno malo. Ena od pomembnih prednosti novega pristopa je aderenza bolnika, saj se zdravilo aplicira le enkrat mesečno. Razpolovni čas mPT proti CGRP je pri odraslih osebah v razponu od 21 do 50 dni (13).

### **Indikacije za uvedbo zdravljenja z mPT proti CGRP**

Po evropskih smernicah so indikacije epizodna in kronična migrena (EM, CM) pri odraslih bolnikih, ki so že preizkusili najmanj dve od dosedanjih preventivnih zdravil, ter bolnikih s kontraindikacijami za druga preventivna zdravila ali če so ob preventivni terapiji razvili hude stranske učinke (13).

Ob tem pa ostaja dejstvo, da v odrasli populaciji skoraj polovica bolnikov z migreno nima postavljene diagnoze, mnogi, ki bi bili primerni za preventivno terapijo, pa je ne dobijo.

### **MONOKLONSKA PROTITELESA PRI MLADOSTNIKIH**

V pediatričnem obdobju se različna monoklonska protitelesa uporabljajo že dve desetletji. Učinkovita so pri avtoimunskih boleznih, kot je multipla skleroza, avtoimunski encefalitis, vnetne črevesne bolezni, sistemski lupus, juvenilni idiopatski artritis itn.

Monoklonska protitelesa (mPT) proti CGRP ali njegovemu receptorju so se v kliničnih raziskavah pri odraslih z migreno izkazala kot učinkovito preventivno zdravljenje. Neželeni učinki se pojavljajo razmeroma v nizkem odstotku, čeprav so CGRP oziroma receptorji izraženi v številnih organskih sistemih. Neželeni učinki so bili največkrat lokalna reakcija na mestu injekcije pri subkutanih aplikacijah, znaki prizadetosti zgornjih dihal in zaprtje (13). Zato je kmalu po odobritvi zdravljenja z mPT proti CGRP za odrasle s strani FDA delovna skupina strokovnjakov v ZDA in Kanadi leta 2018 pripravila priporočila za njihovo uporabo pri otrocih in mladostnikih (14). Indikacije so bile enake kot za odrasle bolnike, z izjemo starosti: začetek zdravljenja z zaviralci CGRP so svetovali po puberteti.

### **Priporočila za uporabo CGRP monoklonskih protiteles pri otrocih in mladostnikih (14)**

V Priporočilih (14) so avtorji predvsem poudarili previdnost, saj so v zgodnjem otroškem in mladostniškem obdobju, torej v času razvoja in hitre telesne rasti, znane povezave med CGRP in številnimi fiziološkimi procesi v različnih organskih sistemih. CGRP je povezan z zorenjem osrednjega živčnega sistema,



ima vlogo pri tvorbi in kosti, vpliva na kostno maso, modulira sproščanje inzulina ob porastu glukoze v krvi, pomemben je za vzdrževanje nosečnosti in razvoj ploda itn.

Glede na objavljene smernice so indikacije za uporabo proti CGRP-mPT mladostniki po pubertetnem razvoju, z relativno pogostimi migrenami in z zmerno do hudo oviranostjo zaradi migren. V Tabeli 1 so zbrana priporočila za CGRP-mPT pri otrocih in mladostnikih (14).

**Tabela 1. Priporočila za zdravljenje s CGRP-mPT pri otrocih in mladostnikih (14)**

<b>Indikacije</b>
≥ 8 dni z glavobolom/mesec
PedMIDAS ≥ 30
neuspeh ≥ 2 preventivni terapiji (zdravila, nutracevtiki in/ali nefarmakološki ukrepi)
Postpubertetna doba pri mladostniku, otrok pred puberteto le izjemoma, individualno
<b>Kontraindikacije</b>
Prepusna krvno-možganska bariera (nedavno preboleli meningitis, nedavni nevrokirurški poseg)
Težje srčno-žilno obolenje
Nosečnost, načrtovanje nosečnosti ali dojenje
<b>Monitoring</b>
Pubertetni status
Stanje kosti, status vitamina D
Telesna rast
Telesna masa in BMI
Okužbe

CGRP-mPT – monoklonska protitelesa, povezana s peptidom v povezavi z genom za kalcitonin, Ped-MIDAS – angl. Pediatric Migraine Disability Assessment Scale

## Prve izkušnje z mPT proti CGRP

V eni od prvih raziskav o učinkovitosti uporabe zaviralcev CGRP so retrospektivno zbrali podatke za 112 mladostnikov, vodenih v treh specialističnih centrih v ZDA; 94 jih je imelo kronično migreno (83,9 %), 12 novonastali dnevni kronični glavobol in šest posttravmatski kronični glavobol (15). Povprečna starost ob prvem odmerku CGRP-mPT je bila 15,9 leta. Že po prvi aplikaciji CGRP-mPT so preiskovanci poročali o zmanjšanju frekvence glavobola v primerjavi z izhodiščem (29,5 %), po 4,6 meseca je pomembno izboljšanje navajalo 30 % udeležencev. Najpogostejša neželena učinka sta bila reakcija na mestu injiciranja pri 17,0 % (n = 19) in zaprtje pri 8,0 % (n = 9). Pet bolnikov je prekinilo zdravljenje zaradi stranskih učinkov. Pred uvedbo CGRP-mPT je večina preizkusila devet preventivnih terapij, zato avtorji ocenjujejo, da je vsakršno izboljšanje pri tako trdovratnih glavobolih velik uspeh (15).

Zhao in sod. poročajo o šestih mladostnikih, zdravljenih z erenumabom; ob začetku zdravljenja so bili stari od 15 do 18 let. Dva sta imela epizodno migreno, štirje pa CM. Štirje od šestih so imeli anamnezo neuspeha predhodnega zdravljenja migrene s tremi ali več peroralnimi profilaktičnimi zdravili.

Pogostnost migren je bila na začetku povprečno 22,3 dneva na mesec, ob kontrolnem obisku pa 17,5 migrenskega dneva. Ugoden odziv in prenašanje erenumaba so potrdili pri enem bolniku z EM in enem bolniku s CM (16).

V japonski raziskavi so retrospektivno ovrednotili zdravljenje s CGRP-mPT pri 10 adolescentih, starih med 15 in 17 let. Šest jih je po treh mesecih poročalo o pomembni učinkovitosti. Avtorji so mnenja, da so CGRP-mPT morda bolj učinkovita pri mladostnikih z zmerno migreno kot hudo. Razen obstipacije pri enem bolniku drugih neželenih učinkov niso beležili (17).

Ta poročila nakazujejo, da so lahko CGRP-mPT eno od učinkovitih profilaktičnih sredstev za mladostnike, ob upoštevanju varnostnih priporočil (18, 19). Poteka več prospektivnih kliničnih randomiziranih raziskav za natančnejšo opredelitev varnostnega profila in učinkovitosti CGRP-mPT (20).

Indikacije za uporabo proti CGRP protitelesa so za zdaj omejene na postpubertetno obdobje, na mladostnike, ki imajo pogoste migrene več kot osem dni z migrenskim glavobolom mesečno, s srednjo ali hudo bolečino in s tem povezano oviranostjo (14).

Vsekakor je pomembno, da pri otrocih in mladostnikih preventivno zdravljenje načrtujemo skrbno, in to ne samo medikamentozno, temveč uporabimo celostni pristop, vse mere za preprečevanje pogostih napadov migrene, vključno s kognitivno vedenjsko terapijo. Na voljo so še ukrepi, kot so nevro-modulacija, akupunktura in prehranska dopolnila oziroma vitamini, riboflavin, koencim q10, magnezij in melatonin.

Glede na to, da so klinične študije pri odraslih z monoklonskimi protitelesi pokazale učinkovitost v prvih dveh mesecih po začetku zdravljenja, je smiselno to prenesti tudi na otroke in mladostnike, kjer bi v primerih indikacije in odločitve za zdravljenje po začetnem dvomesečnem obdobju ob najnižjem priporočljivem odmerku, če učinka ne bi bilo, sledila višji odmerek naslednja dva meseca, in če v tem primeru ne bi bilo učinka, bi se po tem zdravljenju na tej stopnji zaključilo.

## **ZAKLJUČEK**

Uporaba monoklonskih protiteles proti CGRP v zdravljenju migrenskih glavobolov pri otrocih in mladostnikih je za zdaj indicirana v skrbno izbranih individualnih primerih, kjer je dosedanja preventivna terapija bila neuspešna in je stopnja oviranosti zaradi migrene zelo huda.

## LITERATURA

1. Greene K, Irwin S, Gelfand AA. Pediatric migraine. An update. *Neurol Clin* 37. 2019; 815–33. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2019.07.009>
2. Abu-Arafeh I, Razak S, Sivaraman B, et al. Prevalence of headache and migraine in children and adolescents: a systematic review of population based studies. *Dev Med Child Neurol*. 2010; 52(12): 1088–97.
3. Nieswand V, Richter M, Gossrau G. Epidemiology of Headache in Children and Adolescents—Another Type of Pandemia. *Current Pain and Headache Reports*. 2020; 24: 62. <https://doi.org/10.1007/s11916-020-00892-6>
4. Arruda MA, Bigal ME. Migraine and migraine subtypes in preadolescent children: association with school performance. *Neurology*. 2012; 79(18): 1881–8.
5. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) *The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition*. Cephalalgia. 2018; 38: 1–211. [10.1177/0333102417738202](https://doi.org/10.1177/0333102417738202)
6. Lipton RB, Manack A, Ricci JA, et al. Prevalence and burden of chronic migraine in adolescents: results of the chronic daily headache in adolescents study (C-dAS). *Headache*. 2011; 51(5): 693–706.
7. Saylor D, Steiner TJ. The global burden of headache. *Semin Neurol*. 2018;38(2):182–90
8. LindeM, Gustavsson A, Stovner LJ, et al. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. *Eur J Neurol*. 2012; 19: 703–11.
9. Philipp J, Zeiler M, Wöber C, et al. Prevalence and burden of headache in children and adolescents in Austria - a nationwide study in a representative sample of pupils aged 10–18 years. *J Headache Pain*. 2019; 20(1): 101.
10. Locher C, Kossowsky J, Koechlin H, et al. Efficacy, Safety, and Acceptability of Pharmacologic Treatments for Pediatric Migraine Prophylaxis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2020.
11. Oskoui M, Pringsheim T, Billingshurst L, et al. Practice guideline update summary: Pharmacologic treatment for pediatric migraine prevention: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Headache*. 2019; 59(8): 1144–57. [PubMed: 31529477]
12. Hershey AD, Powers SW, Coffey CS, et al. Childhood and Adolescent Migraine Prevention (CHAMP) study: a double-blinded, placebo-controlled, comparative effectiveness study of amitriptyline, topiramate, and placebo in the prevention of childhood and adolescent migraine. *Headache*. 2013; 53(5): 799–816. [PubMed: 23594025]
13. Chiang CC, Schwedt TJ. Calcitonin gene-related peptide (CGRP)-Targeted therapies as preventive and acute treatments for migraine—The monoclonal antibodies and gepants *Progress in Brain Research*. Volume 255, ISSN 0079-6123. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2020.06.019>
14. Szperka CL, VanderPluym J, Orr SL, et al. Recommendations on the Use of Anti-CGRP Monoclonal Antibodies in Children and Adolescents. *Headache*. 2018; 58(10): 1658–69. [PubMed: 30324723]
15. Greene KA, Gentile CP, Szperka CL, et al. Calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody use for the preventive treatment of refractory headache disorders in adolescents. *Pediatr Neurol*. 2021; 114: 62–7. [10.1016/j.pediatrneurol.2020.09.014](https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2020.09.014)
16. Zhao YJ, Ho KH, Wong PS. Early clinical experience with a monoclonal antibody against the calcitonin gene-related peptide receptor in adolescents with migraine: a case series. *Proc Singapore Healthc*. 2020, 29: 212–4. [10.1177/2010105820935465](https://doi.org/10.1177/2010105820935465)
17. Katsuki M, Kashiwagi K, Kawamura S, Koh A. Monoclonal Antibodies Against the Calcitonin Gene-Related Peptide and Its Receptor in Japanese Adolescents With Migraines. *Cureus*. 2023; 15(1): e33689. DOI 10.7759/cureus.33689

18. Evers S. CGRP in childhood and adolescence migraine: (patho)physiological and clinical aspects . *Curr Pain Headache Rep.* 2022; 26: 475–80. 10.1007/s11916-022-01047-5
19. Fan P, Kuo P, Lee MT, et al. Plasma calcitonin gene-related peptide: a potential biomarker for diagnosis and therapeutic responses in pediatric migraine. *Front Neurol* 2019; 10: 10.
20. Amgen. Efficacy and safety of erenumab in pediatric subjects with episodic migraine, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03836040> (2019-).



### POVZETEK

Pričujoči članek preučuje razvijajočo se vlogo terapij, usmerjenih na CGRP, pri zdravljenju in obvladovanju migrene, pri čemer se osredotoča na gepante (antagoniste receptorjev CGRP z majhnimi molekulami). Predstavljene so klinične raziskave za rimegepant pri zdravljenju akutne migrene in za preprečevanje epizodne migrene. Na osnovi teh se bomo skušali osredotočiti in odgovoriti, kako nova zdravila spreminjajo poti zdravljenja migrene in kakšen potencial imajo za smiselni napredek v strategijah oskrbe bolnikov z migreno.

**Ključne besede:** epizodna migrena, gepanti, kronična migrena, Vydura

### SUMMARY

This article examines the evolving role of CGRP-targeted therapies in the treatment and management of migraine, focusing on gepants (small molecule CGRP receptor antagonists). Clinical trials for rimegepant in the treatment of acute migraine and the prevention of episodic migraine are presented. Based on these, we will try to focus on and answer how new drugs are changing the treatment of migraine and what potential they have for meaningful progress in patient care for migraine strategies.

**Keywords:** chronic migraine, episodic migraine, gepants, Vydura

### UVOD

Na svetu živi ena milijarda ljudi z migreno, kar predstavlja približno 12 % svetovnega prebivalstva. Prizadene eno od petih družin, eno od petih žensk, enega od šestnajstih moških in enega od enajstih otrok (1).

Migrena je najpogostejši onesposabljaoč glavobol, ki je bil leta 2016 kot vzrok starostno standardizirane invalidnosti po vsem svetu uvrščen na drugo mesto (2).

Migrena zahteva posebno skrb, ker je od tega odvisen učinek zdravljenja, zato sta klinično spremljanje bolnikov in stalno prilagajanje zdravljenja glede na intenzivnost težav in stopnjo onesposobljenosti izrednega pomena. Migrena je praviloma kronično zdravstveno stanje, stopnja onesposobljenosti pa se spreminja glede na pojavljanje migrenskih epizod in medepizodnega bremena. Poslabšanje migrene in s tem večja obremenitev za bolnike je praviloma

nenapovedljiva, odvisna od zunanjih dejavnikov in sprememb v telesu ali obojega. Prav zaradi trpljenja oseb z migreno in ogromnega bremena migrene za družbo so se razvili novi načini zdravljenja, med katere, poleg monoklonskih protiteles proti CGRP za preventivno zdravljenje, ditanov za akutno zdravljenje, sodijo tudi gepanti, antagonisti receptorjev CGRP z majhnimi molekulami, ki so namenjeni tako za akutno kot preventivno zdravljenje migrene.

## **KLINIČNE ŠTUDIJE ZA ZDRAVLJENJE MIGRENE**

### **Analiza združenih študij tretje faze za akutno zdravljenje migrene**

Združena analiza randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadziranih študij v tretji fazi o učinkovitosti, varnosti in tolerabilnosti rimegepanta v obliki oralnih tablet in oralnih razgradljivih tablet za akutno zdravljenje migrene združuje tri klinične raziskave, 301 (NCT03235479), študijo 302 (NCT03237845) in 303 (NCT03461757) (3-5).

Načrti študij so bili podobni v vseh preskušanih, čeprav so v študijah 301 in 302 uporabili tableto rimegepanta, v študiji 303 pa oralno razgradljivo tableto rimegepanta.

Sočasna primarna cilja sta bila odsotnost bolečine dve uri po odmerku in odsotnost najbolj motečega simptoma (NMS) dve uri po zaužitem odmerku. Sekundarni končni cilji so vključevali povezane rezultate v razponu od 90 minut do 48 ur po zaužitem odmerku. Sekundarni končni cilji so vključevali lajšanje bolečine, odsotnost funkcionalne invalidnosti, odsotnost NMS, uporabo reševalnih zdravil, fotofobijo, fonofobijo, odsotnost slabosti in ponovitev bolečine.

Načrt študije: presejalna faza je trajala od 3 do 28 dni, faza zdravljenja 45 dni znotraj randomizacije, zadnji študijski obisk pa je bil načrtovan znotraj 7 dni po zdravljenju. Pacienti so bili razdeljeni v dve skupini, in sicer v skupino, ki je prejela rimegepant v enkratnem odmerku 75 mg, in placebo skupino, ki je prav tako prejela enkratni odmerek placeba. Bolniki so prejeli en odmerek, ki so ga vzeli med napadom z zmerno do hudo bolečino. Združene podatke so ocenili v post-hoc primerjavi (6).

Merila za vključitev in izključitev za združeno analizo so bila skladna v treh kliničnih študijah tretje faze rimegepanta, prejetega peroralno.

### ***Vključitvena merila***

- Eno leto ali dlje trajajoča anamneza migren (z ali brez avre) z diagnozo v skladu z mednarodno klasifikacijo glavobolov, tretja izdaja, različica beta (7).

- Od 2 do 8 zmernih do hudih napadov migrene mesečno v zadnjih 3 mesecih pred vključitvijo v študijo.
- Začetek migrene pred 50. letom starosti.
- Nezdravljeni migrenski napadi, ki trajajo od 4 do 72 ur.
- < 15 dni z glavobolom (migreno ali migreno) na mesec v vsakem od treh mesecev pred vključitvijo v študijo.
- Če so pacienti uporabljali preventivna zdravila proti migreni, so morali imeti stabilen odmerek vsaj tri mesece pred vključitvijo v študijo.
- Preiskovanci s kontraindikacijami za triptane so lahko bili vključeni, če so izpolnjevali vsa druga merila.

### ***Izključitvena merila***

- Dokazi nenadzorovane, nestabilne ali nedavno diagnosticirane srčno-žilne bolezni; miokardni infarkt, akutni koronarni sindrom, PCI (perkutana koronarna intervencija), srčna operacija, možganska kap ali tranzitorni ishemični napad v šestih mesecih pred presejanjem.
- Nestabilna zdravstvena stanja, ki bi paciente izpostavila tveganju pomembnega neželenega dogodka ali motila ocene varnosti ali učinkovitosti.
- Diagnoza pomembne nevrološke motnje, razen migrene.
- Nenadzorovana arterijska hipertenzija in sladkorna bolezen.

### ***Rezultati analize***

Za soprimarni cilj so si raziskovalci zastavili odsotnost bolečine in odsotnost najbolj motečega simptoma, povezanega z migreno (tj. fonofobija, fotofobija ali slabost), dve uri po odmerku.

V združeno analizo je bilo vključenih skupno 1749 bolnikov z migreno, ki so prejeli rimegepant 75 mg, v skupino s placebom pa je bilo vključenih 1758 bolnikov z migreno.

Analiza je pokazala pomembno odsotnost bolečine od 2 do 48 ur in pomembno odsotnost NMS 2 uri po odmerku pri bolnikih, ki so prejeli 75 mg rimegepanta. Večji odstotek bolnikov, zdravljenih z rimegepantom, je občutil trajno olajšanje bolečine od 2 do 48 ur kot tisti, ki so bili v skupini s placebom, ne glede na pogostost migrene ( $P < 0,0001$ ). Prav tako je večji odstotek bolnikov v skupini z rimegepantom poročal o NMS po dveh urah kot tisti, ki so prejeli placebo, ne glede na pogostnost migrene ( $P < 0,0001$ ).

V primerjavi s placebom sta bila v treh študijah tretje faze oba kazalnika dosledna, saj je rimegepant v treh posameznih študijah dosegel oba soprimarna končna cilja.

**Trajna odsotnost z migreno povezanih simptomov** (sekundarni končni cilji) v združeni populaciji je bila večja v skupini z rimegepantom v primerjavi s placebom 2 uri do 24 in 48 ur po odmerku:

- Brez NMS: 24 ur, 25,5 % v primerjavi s 16,3 %;  $P < 0,0001$ ; 48 ur, 22,0 % proti 14,1 %;  $P < 0,0001$ .
- Brez fotofobije: 24 ur, 25,3 % proti 14,5 %;  $P < 0,0001$ ; 48 ur, 22,1 % proti 12,7 %;  $P < 0,0001$ .
- Brez fonofobije: 24 ur, 27,9 % proti 17,0 %;  $P < 0,0001$ ; 48 ur, 24,1 % proti 14,9 %;  $P < 0,0001$ .
- Brez slabosti: 24 ur, 33,3 % proti 24,3 %;  $P < 0,0001$ ; 48 ur, 29,7 % proti 20,7 %; oziroma  $P < 0,0001$ .

### **Uporaba rešilnega zdravila**

Približno 79 % do 86 % bolnikov ni uporabilo rešilnega zdravila v 24 urah po enkratnem odmerku rimegepanta. Uporaba reševalnih zdravil je bila dosledno manjša pri bolnikih, ki so prejeli rimegepant, v primerjavi s placebom v treh preskušanih tretje faze. Najpogostejša rešilna zdravila za rimegepantom so bila ibuprofen (6,2 %) in acetaminofen/aspirin/kofein (5,7 %).

Analiza je dodatno pokazala večji odstotek bolnikov, zdravljenih z rimegepantom, ki je poročal o odsotnosti bolečine in brez NMS po dveh urah, kot pri tistih, ki so prejeli placebo, ne glede na pogostost migrene. Večji odstotek bolnikov, zdravljenih z rimegepantom, je občutil trajno olajšanje bolečine od 2 do 48 ur, kot tistih, zdravljenih s placebom, ne glede na pogostost migrene.

Osnovne značilnosti bolnikov z in brez anamneze neuspešnega zdravljenja s triptani so prikazane glede na starost, spol, raso in anamnezo migrene. Uporaba predhodnega triptana je bila na splošno uravnotežena med skupinama z rimegepantom in placebom. Sumatriptan je bil najpogostejše zdravljenje pri bolnikih s predhodnimi neuspešnimi triptani. Rizatriptan, eletriptan in zolmitriptan so bili običajno dodani kot drugi neuspešni triptani. Razlogi, zaradi katerih so pacienti prekinili zdravljenje s sumatriptanom ali rizatriptanom v združeni populaciji, so bili med bolniki različni: predolgo trajanje do zmanjšanja bolečine, bolečina se je vrnila v 24 urah, drugih simptomov ni ublažilo, nedosledno olajšanje, zdravljenje je povzročilo neželene učinke in nič od naštetega.

Izboljšanje odsotnosti bolečine in NMS ne glede na zdravljenje s triptani je navedeno v nadaljevanju:

- Pri bolnikih, ki še niso prejeli triptana, je bil rimegepant v primerjavi s placebom statistično značilno boljši za odsotnost bolečine (19,6 % proti 14,7 %;  $P = 0,0069$ ), ne pa tudi za odsotnost NMS (35,0 % proti 30,7 %;  $P = 0,0597$ ) 2 uri po odmerku.



- Pri bolnikih, ki trenutno jemljejo triptan, je bil rimegepant učinkovitejši od placeba za odpravo bolečine (20,4 % v primerjavi s 6,8 %;  $P < 0,0001$ ) in odsotnost NMS (37,2 % v primerjavi z 22,2 %;  $P < 0,0001$ ) 2 uri po odmerku.
- Pri bolnikih z anamnezo neuspešnega zdravljenja z 1 triptanom je bil rimegepant učinkovitejši od placeba za odpravo bolečine (20,7 % proti 12,4 %;  $P = 0,0007$ ) in brez MBS (36,2 % proti 24,4 %;  $P < 0,0001$ ) 2 uri po odmerku.
- Pri bolnikih z anamnezo neuspešnega zdravljenja  $\geq 2$  triptanov je bil rimegepant učinkovitejši od placeba za odpravo bolečine (20,0 % v primerjavi z 10,2 %;  $P = 0,0131$ ) in odsotnost MBS (43,0 % v primerjavi z 21,5 %;  $P < 0,0001$ ) 2 uri po odmerku.
- V parni primerjavi med podskupinami predhodno zdravljenje s triptanom ni vplivalo na učinkovitost rimegepanta pri bolečini in brez NMS 2 uri po odmerku ( $P > 0,05$  v vseh primerjavah).

### **Neželene učinki v treh študijah tretje faze**

Varnostni profil rimegepanta je bil skladen v vseh treh študijah tretje faze. Najpogostejša neželena učinka pri bolnikih, zdravljenih z rimegepantom, sta bila slabost (1,5 %) in okužba sečil (1,1 %). Resni neželeni učinki so bili redki in se niso razlikovali med rimegepantom in placebom (0,2 % vsak). Delovanje jeter je bilo v tretji fazi vseh treh študij dosledno. Serumska ALT ali AST sta bila povečana pri 2,7 % bolnikov, zdravljenih z rimegepantom, v primerjavi z 2,9 % bolnikov, zdravljenih s placebom. Neželene učinki so bili na splošno enaki glede na spol in raso, brez poročil o resnih neželenih učinkih, povezanih z zdravljenjem. Prav tako so bili neželeni učinki na splošno enaki tudi v vseh starostnih skupinah, brez poročil o resnih neželenih učinkih, povezanih z zdravljenjem.

Pogostnost črevesne opstipacije je v 12 tednih znašala pri enkratni uporabi rimegepanta od 0,1 % ter do 1,7 % pri uporabi zdravila vsak drugi dan in dodatno ob akutnem glavobolu. Incidenca zaprtja pri rimegepantu je bila manjša kot pri splošni populaciji.

Rimegepant v odmerku 75 mg se je izkazal v tretji fazi vseh treh študij za varno zdravilo pri akutnem zdravljenju epizodne migrene.

Zaključili so, da je rimegepant v odmerku 75 mg za akutno zdravljenje migrene dosegel sočasne primarne cilje, to je odsotnost bolečine 2 uri po odmerku in odsotnost NMS 2 uri po zaužitem odmerku. Sekundarni končni cilji – povezani rezultati v razponu od 90 minut do 48 ur po zaužitem odmerku, ki so vključevali lajšanje bolečine, odsotnost funkcionalne invalidnosti, odsotnost NMS, fotofobijo, fonofobijo, odsotnost slabosti, uporabo reševalnih zdravil in ponovitev bolečine, so bili prav tako doseženi. Rimegepant se je izkazal tudi za varno zdravilo.

## **Analiza študije druge/tretje faze za preventivno zdravljenje migrene**

Za preventivno zdravljenje migrene je bila z oralnim rimegepantom izvedena randomizirana, dvojno slepa s placebom nadzorovana raziskava (8).

BHV3000-305 je študija druge/tretje faze. Bolniki so bili vključeni v 4-tedensko opazovanje pred randomizacijo za 12-tedensko zdravljenje z rimegepantom 75 mg vsak drugi dan (VDD) ali placebom prav tako VDD. V presejalni fazi je bila opravljena ocena glede na vključitvena in izključitvena merila, vsak bolnik pa je podpisal informiran pristanek. V fazi opazovanja, ki je trajala štiri tedne, so beležili pogostnost in intenzivnost migrene, uporabo predhodnih zdravil in ugotovili bazalne pogoje. V fazi zdravljenja so bili pacienti razdeljeni v dve skupini. Prva skupina je prejela rimegepant 75 mg VDD, druga pa placebo VDD. Primerni bolniki so bili nato vključeni še v odprto podaljšano študijo v trajanju 52 tednov. V tej fazi so bolniki prejeli rimegepant 75 mg VDD in dodatno tableto rimegepanta ob akutnih glavobolih, vendar ne več kot 1 dodatno tableto dnevno. V dnevnik so v opazovalni fazi beležili vsa zdravila in rešilna zdravila (triptani, ergotamini) ter pojav migrenskih epizod, intenzivnost in značilnosti. Kakovost življenja pacientov so ocenjevali v opazovalni fazi in dvojno slepi fazi, ki je trajala 12 tednov. V ta namen so uporabili lestvico onesposobljenosti zaradi migrene – MIDAS in lestvico MSQoL (Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire – Vprašalnik kakovosti življenja, specifičnega za migreno).

### ***Vključitvena merila***

- Eno leto ali dlje trajajoča anamneza migren (z ali brez avre) z diagnozo v skladu z mednarodno klasifikacijo glavobolov, tretja izdaja, različica beta (7).
- Začetek migrene pred 50. letom starosti.
- Neprekinjene migrenske epizode, ki trajajo od 4 do 72 ur.
- Od 4 do 8 migrenskih epizod hude ali zmerne intenzitete v zadnjih 3 mesecih pred presejalnim obiskom.
- $\geq 6$  dni z migreno v času opazovalne faze.
- Zmožnost prepoznavanja migrenskih glavobolov od glavobolov tenzijskega tipa in glavobola v skupkih.
- Dovoljeno je 1 preventivno zdravilo v stabilnem odmerku v zadnjih 3 mesecih pred opazovalno fazo (NE CGRP antagonist ali CGRP monoklonsko protitelo).

### ***Izključitvena merila***

- > 18 dni z glavobolom med obdobjem opazovanja.

- Anamneza HIV (virus humanega imunskega deficita), operativni poseg na želodcu in tankem črevesju in boleznih, ki povzročajo malabsorpcijo.
- Osebe z nenadzorovano, nestabilno ali nedavno diagnosticirano možganskožilno boleznijo (AMI – akutni miokardni infarkt), PCI – perkutana koronarna intervencija, IBS – ishemična bolezen srca, operacija na srcu, možganska kap, TIA – tranzitorna ishemična ataka).
- Nenadzorovana arterijska hipertenzija in sladkorna bolezen.
- Epizode velike depresije v zadnjih 12 mesecih, shizofrenija, bipolarna motnja in mejna osebnostna motnja.
- Drugi bolečinski sindromi, psihiatrična stanja, demenca in pomembna nevrološka bolezen.
- Osebe so bile izključene, če ni bilo terapevtskega učinka ob poizkusu > 2 zdravil izmed 8 farmakoloških skupin za preventivno zdravljenje.
- Indeks telesne mase  $\geq 33 \text{ kg/m}^2$ .
- Anamneza žolčnih kamnov in holecistektomije.
- Anamneza nestabilne, še potekajoče bolezni.

Dodatna dovoljena preventivna zdravila so bila topiramat, amitriptylin ali propranolol. Odmerek je moral biti stabilen v zadnjih 3 mesecih pred 4-tedensko fazo opazovanja.

Rešilno zdravilo med 12-tedenskim obdobjem dvojno slepe študije so bili triptani, nesteroidni antirevmatiki, paracetamol do 1000 mg/dan največ 2 zaporedna dneva (tudi kombinacija paracetamola 250 mg, aspirina 250 mg in kofeina 65 mg), baklofen, antiemetiki in mišični relaksanti. Rimegepant ni bil dovoljen kot rešilno zdravilo.

**Primarni cilj** študije je bila sprememba povprečnega števila dni z migreno (MMD) v zadnjem mesecu dvojno slepe faze glede na opazovalno fazo.

**Sekundarni cilji** so bili sledeči:

- Število in delež bolnikov z  $\geq 50\%$  zmanjšanjem povprečja dni z zmerno in hudo migreno na mesec v zadnjem mesecu dvojno slepe faze glede na opazovalno fazo.
- Sprememba v povprečju MMD v 3 mesecih dvojno slepe faze glede na opazovalno fazo.
- Povprečno število dni uporabe rešilnega zdravila mesečno v zadnjem mesecu dvojno slepe faze.
- Sprememba v povprečju MMD v prvem mesecu dvojno slepe faze glede na opazovalno fazo.
- Sprememba MSQoL v zadnjem tednu dvojno slepe faze glede na opazovalno fazo.
- Sprememba MIDAS v zadnjem tednu dvojno slepe faze glede na opazovalno fazo.

Za vključitev v študijo je bilo primernih 1591 pacientov, od katerih jih 844 ni bilo randomiziranih zaradi različnih vzrokov. Randomiziranih je bilo 747 bolnikov

z migreno. 373 jih je bilo uvrščenih v skupino z rimegepantom, od katerih je 370 bolnikov prejelo rimegepant. V skupino s placebom je bilo vključenih 374 bolnikov, placebo pa jih je prejelo 371. Skupno 316 bolnikov v skupini z rimegepantom je dokončalo dvojno slepo fazo, 54 jih dvojno slepe faze ni dokončalo. V skupini s placebom je dokončalo dvojno slepo fazo 310 bolnikov, 61 jih dvojno slepe faze ni dokončalo.

Rezultati študije so pokazali, da je bil **primarni cilj** dosežen s spremembo povprečnega števila MMD v zadnjem mesecu dvojno slepe faze glede na opazovalno fazo, saj je bila razlika statistično pomembna v prid skupine z rimegepantom ( $P = 0,0099$ ).

Rezultati študije med **sekundarnimi** cilji so pokazali, da je bil odstotek bolnikov z  $\geq 50\%$  zmanjšanjem povprečja dni z zmerno in hudo migreno na mesec v zadnjem mesecu dvojno slepe faze statistično pomemben v prid skupine z rimegepantom ( $P = 0,044$ ). Sprememba povprečja dni z migreno mesečno v 3 mesecih ( $P = 0,0017$ ), sprememba v povprečju dni z migreno mesečno v prvem mesecu ( $P < 0,0001$ ) in sprememba MSQoL v zadnjem tednu dvojno slepe faze ( $P = 0,036$ ) so bile statistično pomembne glede na placebo. Povprečno število dni na mesec in v zadnjem mesecu uporabe rešilnega zdravila in sprememba MIDAS v zadnjem tednu dvojno slepe faze se v primerjavi s placebom niso pomembno razlikovali.

### **Neželeni učinki študije BHV3000-305**

V študiji niso beležili kardiovaskularnih dogodkov, jetrni neželeni dogodki, povezani z laboratorijskimi nenormalnostmi, so bili redki: 6 (1,6 %) v skupini z rimegepantom in 2 (0,5 %) v skupini s placebom. Najpogostejša neželena dogodka v skupini rimegepanta sta bila nazofaringitis in navzea, resnih neželenih dogodkov so v obeh skupinah zabeležili le v 1 %.

Zaključili so, da je v preventivi migrene rimegepant učinkovitejši od placeba. Prenosljivost je primerljiva s placebom. Pri zdravljenju z rimegepantom ni bilo resnih neželenih dogodkov. Najpogostejši neželeni dogodki ( $\geq 2\%$ ) v skupini z rimegepantom so bili nazofaringitis, navzea, okužba sečil in zgornjih dihal.

Rimegepant se je v študiji BHV3000-305 izkazal ne samo za učinkovito zdravilo za preventivo migrene, temveč tudi za varno zdravilo.

### **SKLEP**

Navedene relevantne študije so pokazale, da je bil rimegepant učinkovit za akutno in preventivno zdravljenje migrene pri odraslih, zato v kratkem pričakujemo njegovo uvrstitev v smernice za zdravljenje obeh oblik migrene, epizodne in kronične. Glede na bolj sprejemljivo peroralno uporabo, dokazano

učinkovitost in varnost rimegepanta, ki ga lahko hkrati uporabljamo za akutno in preventivno zdravljenje, težko pričakujemo, da ga bomo lahko za zdravljenje obeh oblik migrene pričeli predpisovati našim bolnikom v Sloveniji v luči »VSE V ENEM«.

## LITERATURA

1. American Headache Society. Infographic for Patients - General Migraine. [Citirano 3. april 2023]. Dosegljivo na: [https://americanheadachesociety.org/wp-content/uploads/2019/03/GENERALMIGRIANE\\_11x14.pdf](https://americanheadachesociety.org/wp-content/uploads/2019/03/GENERALMIGRIANE_11x14.pdf)
2. Vos T, Abajobir AA, Abate KH, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. 2017; 390 (10100): 1211–59.
3. Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, et al. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019; 394(10200): 737–45.
4. ClinicalTrials.gov identifier: NCT03237845. Updated January 22, 2021 [Citirano 3. april 2023]. Dosegljivo na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03237845>.
5. ClinicalTrials.gov identifier: NCT03461757. Updated March 27, 2020 [Citirano 3. april 2023]. Dosegljivo na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03461757>.
6. McAllister P, et al. Poster presented at: American Academy of Neurology Annual Meeting; April 25-May 1, 2020.
7. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). *The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition*. Cephalalgia. 2018; 38(1): 1–211.
8. Croop R, Lipton RB, Kudrow D, et al. Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial *Lancet*. 2021; 397(10268): 51–60.



# UPORABA BOTULINSKEGA TOKSINA A PRI MIGRENI

## THE USE OF BOTULINUM TOXIN A IN MIGRAINE

*Jožef Magdič*

### POVZETEK

Botulinski toksin ima poleg paralitičnega tudi protibolečinske učinke. Onabotulinumtoksin A (botoks) je najbolj raziskan in uporabljen botulin v medicinske namene. Indiciran je za več nevroloških indikacij, med drugim za zdravljenje kronične migrene pri odraslih, ki se ne odzivajo na druga profilaktična zdravila ali jih ne prenašajo. Učinkovitost se kaže v zmanjšanju frekvence migrenskih napadov, števila glavobolnih dni, zmanjšanju intenzivnosti bolečine in izboljšanju kakovosti življenja bolnikov. Mehanizem protibolečinskega delovanja botulina zelo verjetno temelji na zaviranju sproščanja neurotransmiterjev in v perifernih senzoričnih živcih, predvsem nemieliniziranih vlaknih C. S tem se zmanjšata nevrogeno vnetje in senzitivacija centralnih nevronov, ki sta del kronične migrene. Zdravilo se injicira intramuskularno v določenih 31 do 39 točk na glavi in vratu obojestransko, v skupni količini od 155 do 195 enot, vsakih 12 tednov.

**Ključne besede:** kronična migrena, onabotulinumtoksinA, preprečevanje

### SUMMARY

In addition to being paralytic, botulinum toxin also has analgesic effects. OnabotulinumtoxinA (Botox) is the most researched and most commonly used botulinum formulation for medical purposes. It is indicated for several neurological diseases, including the treatment of chronic migraine in adults who do not respond to or tolerate other prophylactic medications. Its effectiveness is shown in reducing the number of migraine episodes per month, number of headache days per month, reducing the intensity of pain, and improving the quality of life of patients. The mechanism of action of botulinum toxin on pain is most likely based on the inhibition of the release of neurotransmitters in peripheral sensory nerves, especially unmyelinated C fibres. This reduces neurogenic inflammation and sensitization of the central neurons involved in chronic migraine. The drug is injected intramuscularly in 31 to 39 pre-defined points on the head and neck bilaterally, in a total amount of 155 to 195 units, every 12 weeks.

**Keywords:** chronic migraine, onabotulinumtoxinA, prevention



## UVOD

Kronična migrena je zelo onesposablajoča oblika migrene, ki prizadene okoli 2 % populacije in jo opredelimo pri bolnikih, ki imajo vsaj 15 dni glavobola na mesec, od tega vsaj osem migrenskih. Pogosteje jo obravnavamo na sekundarni in terciarni ravni, kjer se tudi srečujemo z izzivom kompleksnega zdravljenja (1).

Botulinski toksin (botulin) je kompleksni protein in močan naravni nevrotoksin, ki ga izloča gram pozitivna anaerobna bakterija *Clostridium botulinum*. S prehajanjem v živčne končiče preprečuje sproščanje acetilholina na živčno-mišičnem stiku in povzroči prehodno paralizo mišice. V nasprotju z botulizmom, kjer gre za zastrupitev in enteralni vnos ali nastanek toksina v telesu, se ga za medicinske in kozmetične indikacije vnaša lokalno v podkožje, mišico ali sečni mehur. Paralitični učinek je povzročil razvoj oz. izolacijo botulinskega toksina tipa A (onabotulintoksin A; Botox®) za zdravljenje bolezni, za katere je značilna žariščno povečana mišična aktivnost. Sprva se je uporabljal pri blefarospazmu, hemifacialnem spazmu, strabizmu, nakar se je klinična uporaba razširila na zdravljenje cervikalne distonije, žariščne spastičnosti zgornjih in spodnjih udov, prekomerno aktivnega sečnega mehurja, hiperhidroze in ne nazadnje tudi v estetskih postopkih. Prav pri slednjih, pa tudi pri bolnikih s cervikalno distonijo, so že pred 30 leti poročali o zmanjšanju bolečine in glavobolov po zdravljenju z onabotulintoksinom A (2).

Od takrat so se raziskave botulina razširile tudi na mehanizme delovanja na senzorični sistem in bolečino. Paralitični učinek sam po sebi lahko tudi zmanjša bolečino, vendar se je v raziskavah s spastičnostjo in cervikalno distonijo pokazalo, da je protibolečinski učinek neodvisen od paralitičnega učinka. Še več, tudi pri diabetični nevropatiji, ki je predvsem senzorična motnja, se je pokazal protibolečinski učinek botulina (2).

Tudi migrena je predvsem senzorična in bolečinska bolezen, na podlagi rezultatov predkliničnih raziskav so bile zastavljene še klinične raziskave o učinkovitosti onabotulintoksina A pri preprečevanju kronične migrene (3).

## MEHANIZEM PROTIBOLEČINSKEGA DELOVANJA BOTULINA

Botulin se po injiciranju z difuzijo hitro razporedi v tkivu in se z veliko afiniteto veže na membrano živčnih končičev. Z endocitozo vstopi v presinaptični nevron in se porazdeli po citosolu, del pa ga v veziklih potuje retrogradno vzdolž nevrona. Velike podenote botulina so namenjene transportu toksina prek membrane in preprečujejo razgradnjo manjše, lahke podenote. Ta je aktivni del botulina, ki v citosolu, na notranji strani presinaptične membrane ireverzibilno razcepi membranski protein SNAP-25 (angl. *synaptosomal-associated protein-25 kD*) in s tem prepreči zlitje veziklov z membrano ter eksocitozo vsebine vezikla (nevrottransmitterjev) v sinaptično špranjo. Botulin



je podvržen razgradnji s proteazami v citosolu, vendar njegov učinek traja, vse dokler se ne sintetizirajo novi membranski proteini SNAP-25. Protibolečinski učinek botulina traja, podobno kot paraliza, 3–4 mesece (4).

Predklinične raziskave so pokazale, da botulin zavre sproščanje neuropeptidov, kot so substanca P, glutamat in genu za kalcitonin sorodni protein (angl. *caltitonin gene related protein*, CGRP), iz senzoričnih nevronov prvega reda v zadnjih koreninah spinalnih živcev in trigeminalnem gangliju (2). Tako se zmanjša nevrogeno vnetje, ki je pri migreni na področju možganskih ovojnic že del bolečine in faze glavobola. Podobno kot pri tarčnih zdravilih proti CGRP so tudi pri bolnikih s kronično migreno, odzivnih na zdravljenje z botulinom, med migrenskimi epizodami ugotavljali nižje vrednosti CGRP v serumu. Pri bolnikih, ki niso navajali izboljšanja migrene po botulinu, so bile vrednosti CGRP nespremenjene. Ekstrakranialno injiciranje botulina zmanjša tako periferno nociceptivno bolečino (perikranialno občutljivost, bolečnost sprožilnih točk, vratnih mišic) kot centralno senzitivizacijo. Načini, kako botulin prehaja iz ekstrakranialnega v intrakranialni del meningealnih živčnih končičev, še niso povsem raziskani. Ker botulin ne povzroča lokalne anestezije, se domneva, da selektivno deluje na nemielinizirana tanka senzorična vlakna C, ne pa na mielinizirana vlakna A $\delta$ . Zato so potencialno možni tudi sinergistični učinki z monoklonskimi protitelesi proti CGRP, ki zavrejo predvsem vlakna A $\delta$  v trigeminalnem gangliju (4).

## **KLINIČNE RAZISKAVE BOTULINA PRI KRONIČNI MIGRENI**

Leta 2010 sta bili hkrati objavljeni dve vzporedni randomizirani, s placebom kontrolirani multicentrični raziskavi PREEMPT1 in PREEMPT2 o učinkovitosti preventive z onabotulinumtoksinom A pri bolnikih s kronično migreno. Obe raziskavi sta trajali po 24 tednov s placebom kontrolirane faze in 32 tednov podaljšane odprte faze. Bolniki so prejeli zdravlilo na 12 tednov po vnaprej določenem protokolu (3). Onabotulinumtoksin A je bil injiciran na 31 mest obojestransko na glavi in vratu, po pet enot na mesto, z možnostjo dodatnih osem injekcij na boleča mesta. Skupni odmerek onabotulinumtoksina A je bil od 155 do 195 enot na 31 do 39 mestih. Skupaj je bilo vključenih 1384 bolnikov, randomiziranih med zdravlilo in placebo 1 : 1. Povprečna starost bolnikov je bila okoli 41 let, več kot 85 % je bilo žensk, bolniki so imeli v povprečju 20 glavobolnih in 20 migrenskih dni na mesec. Približno dve tretjini preiskovancev sta poleg kronične migrene imeli še glavobol zaradi prekomerne uporabe zdravil. Čeprav v prvi raziskavi PREEMPT1 ni bil dosežen primarni cilj zmanjšanja frekvence glavobolnih epizod, je bilo v skupini zdravljenih z botulinom manj glavobolnih dni na mesec. V PREEMPT2 je bil dosežen primarni cilj zmanjšanja frekvence glavobolnih dni in epizod, na ravni skupine je bilo pri zdravljenih z botulinom za 2,7 dneva manj glavobolnih dni. Združena analiza obeh raziskav je pokazala pomembno zmanjšanje frekvence glavobolnih dni tudi v odprti fazi, kjer je po letu dni bilo v povprečju za 12 glavobolnih dni manj (od izhodiščnih 19 dni/mesec). Delež bolnikov z vsaj 50-odstotnim zmanjšanjem migrenskih dni od

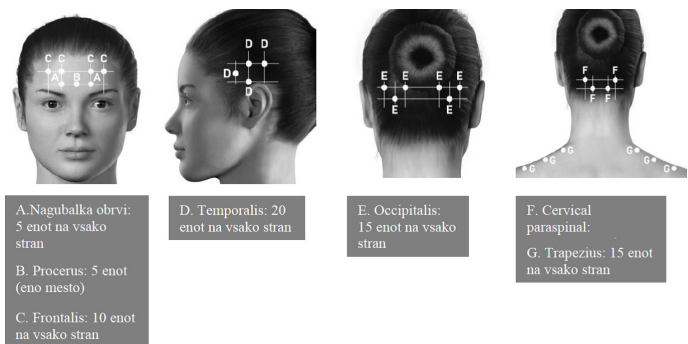
izhodišča se je po letu dni zdravljenja povečal z okoli 30 % na skoraj 70 %. Verjetno je k vztrajnemu izboljšanju učinka pripomogel tudi učinek placeba, saj so bolniki imeli redne periodične obiske v ambulanti in aplikacijo botulina na tri mesece. Za kronično migreno realnejši cilj zdravljenja z vsaj 30-odstotnim zmanjšanjem frekvence migrenskih dni v primerjavi z izhodiščem je po prvem odmerku botulina doseglo celo 71 % (5, 6).

V kliničnem programu PREEMPT je preventivno zdravljenje z onabotulinumtoksinom A pokazalo tudi pomembne sekundarne cilje, kot so zmanjšanje onesposobljenosti zaradi glavobola, zmanjšanje jakosti glavobola (tudi pri sicer slabo odzivnih bolnikih, opredeljenih z manj kot 50-odstotnim zmanjšanjem izhodiščne frekvence glavobolov) in izboljšanje kakovosti življenja po enem letu zdravljenja. Dober učinek je bil tudi pri podskupini bolnikov s pridruženim glavobolom zaradi prekomerne rabe zdravil. Onabotulinumtoksin A so preiskovanci dobro prenašali, najpogostejši neželeni učinki v primerjavi s placebom so bile bolečine v vratu (6,7 % proti 2,2 %), mišična oslabeledost (5,5 % v primerjavi z 0,3 %), ptoza vek (3,3 % v primerjavi z 0,3 %) in bolečine na mestu injiciranja (3,2 % v primerjavi z 2,0 %). Prekinitev zdravljenja zaradi neželenih učinkov je bilo malo, 3,8 % v primerjavi z 1,2 % pri placebu (7–9).

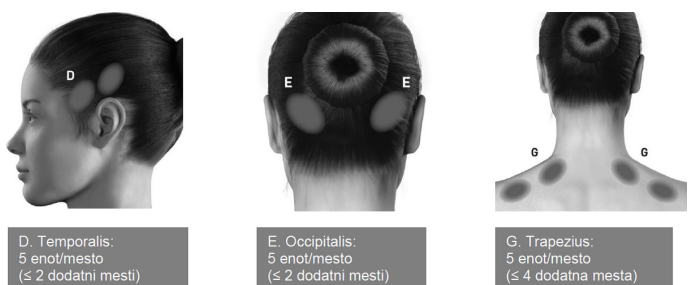
Evropsko združenje za glavobol priporoča preventivno zdravljenje z onabotulinumtoksinom A skladno s PREEMPT protokolom injiciranja (skupno 155–195 enot na 31–39 mest vsakih 12 tednov) bolnikom s kronično migreno, kadar je zdravljenje z dvema do tremi profilaktičnimi zdravili neučinkovito ali ga bolnik ne more prejemati. Bolnike z manj kot 30-odstotnim zmanjšanjem frekvence glavobolnih dni na mesec opredelimo kot neodzivne, kljub temu pa lahko učinek opredelimo tudi z izboljšanjem drugih kazalnikov, kot so intenzivnost glavobola, onesposobljenosti zaradi glavobola in izboljšanje kakovosti življenja. Odziv na zdravljenje z onabotulinumtoksinom A moramo oceniti s primerjanjem stanja mesec dni pred in mesec dni po vsakem 12-tedenskem ciklu zdravljenja (10).

## **NAČIN APLIKACIJE ONABOTULINTOKSINA A**

Skladno s protokolom kliničnih raziskav PREEMPT se onabotulinumtoksin A injicira v 31–39 mest v sedmih področjih glave in vratu (slika 1). Mesta injiciranja so določena in povezana s senzoričnim ožvčenjem obraza, lasišča in vratu. To so področja supratrohlearnih in supraorbitalnih vej trigeminusa, večji in manjši okcipitalni živci in supraklavikularni živci. Injicira se v mišice in zdravilo difundira znotraj omenjenega območja. Z izjemo mišice procerus, v katero se injicira na enem mestu (na sredini), je treba v vse mišice injicirati zdravilo obojestransko. Kadar je bolečina na določenih mestih večja, se lahko izvede dodatno injiciranje na eno ali obe strani v največ tri določene skupine mišic (okipitalis, temporalis in trapezius) (slika 2) (11).



Slika 1. Standardna mesta za injiciranje onabotulintoksina A



Slika 2. Dodatna mesta za injiciranje onabotulintoksina A v primeru lokalizirane bolečine

## ZAKLJUČEK

Onabotulintoksin A je priporočen za preprečevanje kronične migrene pri bolnikih, ki se ne odzovejo na druga preventivna zdravila ali jih ne prenašajo. Z razvrstitvijo zdravila na seznam zdravil ZZZS bo zdravljenje tudi pri nas postalo bolj dostopno bolnikom, ki so zaradi kronične migrene resno onesposobljeni. Zdravljenje in redno spremljanje bolnikov lahko dolgoročno zmanjšata breme migrene in izboljšata kakovost bolnikovega življenja.

## 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. Burstein R, Blumenfeld AM, Silberstein SD, Manack Adams A, Brin MF. Mechanism of Action of OnabotulinumtoxinA in Chronic Migraine: A Narrative Review. *Headache*. 2020; 60(7): 1259–72.
3. Blumenfeld A, Silberstein SD, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, Binder WJ. Method of injection of onabotulinumtoxinA for chronic migraine: a safe, well-tolerated, and effective treatment paradigm based on the PREEMPT clinical program. *Headache*. 2010; 50(9): 1406–18.

4. Matak I, Bölcskei K, Bach-Rojecky L, Helyes Z. Mechanisms of Botulinum Toxin Type A Action on Pain. *Toxins (Basel)*. 2019; 11(8): 459.
5. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Silberstein SD, Lipton RB, Diener HC, Brin MF; PREEMPT 1 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia*. 2010; 30(7): 793–803.
6. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, DeGryse RE, Lipton RB, Silberstein SD, Brin MF; 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(7): 804–14.
7. Lipton RB, Varon SF, Grosberg B, McAllister PJ, Freitag F, Aurora SK, Dodick DW, Silberstein SD, Diener HC, DeGryse RE, Nolan ME, Turkel CC. OnabotulinumtoxinA improves quality of life and reduces impact of chronic migraine. *Neurology*. 2011; 77(15): 1465–72.
8. Silberstein SD, Blumenfeld AM, Cady RK, Turner IM, Lipton RB, Diener HC, Aurora SK, Sirimanne M, DeGryse RE, Turkel CC, Dodick DW. 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; 331(1-2): 48–56.
9. Lipton RB, Rosen NL, Ailani J, DeGryse RE, Gillard PJ, Varon SF. OnabotulinumtoxinA improves quality of life and reduces impact of chronic migraine over one year of treatment: Pooled results from the PREEMPT randomized clinical trial program. *Cephalalgia*. 2016; 36(9): 899–908.
10. Bendtsen L, Sacco S, Ashina M, Mitsikostas D, Ahmed F, Pozo-Rosich P, Martelletti P. Guideline on the use of onabotulinumtoxinA in chronic migraine: a consensus statement from the European Headache Federation. *J Headache Pain*. 2018; 19(1): 91.
11. Botox SmPC. Dostopno na (23. 3. 2023): [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/E752E7CF4A778CC2C1257FB500835359/\\$File/s-027288.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/E752E7CF4A778CC2C1257FB500835359/$File/s-027288.pdf)



## ALI SO ZAVIRALCI PROTI CGRP UČINKOVITI PRI ZDRAVLJENJU GLAVOBOLA V ROJIH?

## ARE ANTI-CGRP INHIBITORS EFFECTIVE IN THE TREATMENT OF CLUSTER HEADACHES?

*Borna Vudrag*

### POVZETEK

Monoklonska protitelesa proti CGRP predstavljajo novo terapevtsko možnost pri preventivnem zdravljenju kroničnih migren. Delujejo bodisi na receptor CGRP ali protein CGRP. CGRP je komponenta trigeminalnega sistema in ima vlogo pri razvoju migrene. Glavobol v rojih je eden od primarnih glavobolov in spada med trigeminalne avtonomne glavobole. Patofiziologija glavobola v rojih ni povsem razjasnjena. Domneva se, da se ob napadih glavobolov v rojih aktivira trigeminovaskularni sistem. S tega vidika so monoklonska protitelesa proti CGRP potencialna terapevtska možnost pri zdravljenju glavobola v rojih.

**Ključne besede:** galkanezumab, glavobol v rojih, trigeminovaskularni sistem, zaviralci proti CGRP

### SUMMARY

Anti-CGRP monoclonal antibodies represent a novel therapeutic option for the prevention of chronic migraine. They act on either the CGRP protein or CGRP receptor. CGRP represents a part of the trigeminal system, and it has a role in the development of migraine. Cluster headaches are a primary headache disorder and are classified as a trigeminal autonomic cephalgia. Its pathophysiology is incompletely understood. It is hypothesized that the trigeminovascular system is activated during attacks of cluster headaches. Considering this, anti-CGRP monoclonal antibodies represent a potential therapeutic option for the treatment of cluster headaches.

**Keywords:** anti-CGRP inhibitors, cluster headache, galcanezumab, trigeminovascular system

### GLAVOBOLI V ROJIH

Glavoboli v rojih so ena od vrst primarnega glavobola in spadajo med trigeminalne avtonomne glavobole. Zanje so značilni zagoni ali napadi hude enostranske bolečine v orbitalnem, supraorbitalnem ali temporalnem področju. Bolečino spremljajo ipsilateralni avtonomni simptomi, npr. pordelo oko, solzenje, izcedek iz nosa. Ob pojavu glavobola v rojih so ljudje pogosto nemirni (1).

Glavoboli v rojih so najpogostejši trigeminalni avtonomni glavobol in prizadenejo do 0,12 % splošne populacije (1). Napadi bolečine se navadno pojavljajo v rojih, ki lahko trajajo nekaj tednov ali nekaj mesecev. V teh obdobjih se lahko bolečina pojavlja večkrat dnevno, do osemkrat dnevno. Roji se pogosto pojavljajo v istem delu leta ali v istem delu dneva, pogosto ponoči. Bolečino pogosto opisujejo kot najhujšo možno. Glavobole v rojih pogosto spremljata depresija in anksioznost, lahko tudi suicidalnost (2).

Diagnoza je predvsem klinična. Mednarodno združenje za glavobole navaja za glavobol v rojih naslednje diagnostične kriterije:

- A) Vsaj 5 napadov, ki izpolnjujejo kriterije B–D.
- B) Huda ali zelo huda enostranska orbitalna, supraorbitalna in/ali temporalna bolečina, ki brez zdravljenja traja 15–180 minut.
- C) Eno ali oboje od naslednjega:
  1. Vsaj eden od naslednjih simptomov ali znakov, ipsilateralno glavobolu:
    - konjunktivalna injekcija in/ali solzenje,
    - rinoreja ali kongestija nosa,
    - edem veke,
    - znojenje čela ali obraza,
    - mioza in/ali ptoza.
  2. Občutek nemira, agitiranost.
- D) Frekvenca pojavljanja med enkrat vsak drug dan do osemkrat na dan.
- E) Težav bolje ne pojasni druga diagnoza (1).

Večina, približno 85 % glavobolov v rojih, je epizodične oblike. Roji oz. obdobja pojavljanja lahko trajajo nekaj tednov ali nekaj mesecev, sledijo pa jim obdobja remisije, ki po diagnostičnih kriterijih trajajo vsaj tri mesece. Preostali predstavljajo kronično obliko in nimajo daljših obdobjev remisije, kar povzroča precejšnje onesposobljenost (1).

## **PATOFIZIOLOGIJA GLAVOBOLOV V ROJIH**

Za začetek glavobola v rojih je potrebna aktivacija treh struktur: trigeminovaskularnega sistema, parasimpatičnih vlaken in hipotalamusa (3).

Trigeminovaskularni sistem predstavljajo nevroni, ki oživčujejo duro in možganske arterije. Domneva se, da enostranska aktivacija trigeminalnih nevronov povzroči razvoj bolečine prek sproščanja nevrotransmiterjev ali peptidov (3). Tako pri migreni kot pri glavobolu v rojih so ob glavobolu ugotovili povišane vrednosti CGRP, ne poznamo pa specifičnega markerja za glavobol v rojih (4).

Avtonomne simptome pri glavobolu v rojih lahko povzroči aktivacija trigeminoavtonomnega refleksa. Aferentni krak refleksa predstavljajo senzorni trigeminalni nevroni, eferentni krak pa parasimpatično nitje, ki potuje z *nervusom facialisom*, sedmim možganskim živcem. Domneva se, da so

avtonomni simptomi ali znaki posledica povečane parasimpatične stimulacije (3).

Izrazito periodična narava glavobolov v rojih kaže na vlogo nevronovs cirkadianimi in cirkanualnimi fluktuacijami (4). Funkcionalne slikovne preiskave kažejo na ipsilateralno aktivacijo hipotalamičnega področja med napadom glavobolov v rojih. Domneva se tudi, da lahko vlogo pri patofiziologiji glavobolov v rojih igra neravnovesje hipofiznih hormonov, kar bi lahko kazalo na hipotalamično disfunkcijo (3).

## **ZDRAVLJENJE GLAVOBOLOV V ROJIH**

Uveljavljeno akutno zdravljenje glavobolov v rojih predstavljajo triptani. Najučinkovitejše zdravilo je sumatriptan v odmerku 6 mg s subkutano aplikacijo. Podatki kažejo, da lahko 46 % glavobolov povsem prekine, pri 74 % pa bolečino v 15 minutah zmanjša na blago (5). Terapevtsko možnost predstavlja tudi intranazalna aplikacija triptanov, npr. sumatriptana ali zolmitriptana (3). Zolmitriptan v intranazalni formulaciji sicer ni na voljo v Sloveniji.

Pri velikem deležu bolnikov z glavoboli v rojih je kot abortivna terapija učinkovito tudi vdihovanje kisika. Vdihovanje visoke koncentracije kisika (100-odstotni kisik s pretokom do 15 L/min) lahko pri do 78 % bolnikov v 15 minutah popolnoma prekine glavobol (4).

Za preventivno zdravljenje glavobolov v rojih smo si zdravila »sposodili« od drugih indikacij, podobno kot pri preventivnem zdravljenju migrene. V ta namen se najpogosteje uporablja verapamil, lahko pa tudi litij ali topiramata (4).

## **MONOKLONSKA PROTITELESA PROTI CGRP PRI ZDRAVLJENJU GLAVOBOLOV V ROJIH**

Vloga trigeminovaskularnega sistema pri patofiziologiji glavobolov v rojih se kaže kot potencialno prijemališče za terapevtsko intervencijo z monoklonskimi protitelesi proti CGRP (6). Ta zdravila pomenijo uveljavljeno in dokazano učinkovito preventivno zdravljenje kroničnih migren (7). Količina podatkov o njihovi učinkovitosti pri zdravljenju glavobolov v rojih pa je manjša.

V evropsko-ameriški študiji so preverjali učinkovitost galkanezumaba pri zdravljenju epizodičnih glavobolov v rojih. V dvojno slepo študijo so vključili 106 bolnikov z epizodičnimi glavoboli v rojih. Od tega jih je 49 prejelo 300 mg galkanezumaba, 57 jih je prejelo placebo. Obe skupini sta si bili po demografskih podatkih podobni. Primarni cilj študije je bil opredeliti spremembo v številu glavobolnih dni po treh tednih od aplikacije prvega odmerka galkanezumaba. Glavni sekundarni cilj študije je bil delež bolnikov z vsaj 50-odstotnim

zmanjšanjem števila glavobolov po treh tednih od aplikacije galkanezumaba (8).

V skupini, ki je prejela galkanezumab, se je po treh tednih zmanjšalo število glavobolov v povprečju za  $8,7 \pm 1,4$  v primerjavi s skupino s placebom, v kateri se je število glavobolov zmanjšalo za  $5,2 \pm 1,3$ , razlika je bila statistično pomembna ( $p = 0,04$ ) (8).

V skupini, ki je prejela galkanezumab, se je pri 71 % bolnikov po treh tednih število glavobolov zmanjšalo do vsaj 50 %, medtem ko se je v skupini s placebom število glavobolov zmanjšalo do vsaj 50 % pri 53 % bolnikov. Tudi ta razlika je bila statistično pomembna ( $p = 0,46$ ) (8).

Žal gre za edino randomizirano dvojno slepo študijo, ki je dokazala uspešnost zaviralca proti CGRP pri zdravljenju glavobolov v rojih. Galkanezumab se je tako izkazal za učinkovitega pri zdravljenju epizodične oblike glavobolov v rojih, ne pa tudi pri zdravljenju kronične oblike (9).

V študijah so preverjali tudi učinkovitost fremanezumaba pri zdravljenju glavobolov v rojih. Žal so tako študijo za epizodično obliko kot tudi kronično obliko glavobolov v rojih predčasno prekinili zaradi neučinkovitosti (6).

## IZZIVI IN POGLED NAPREJ

Na žalost se monoklonska protitelesa proti CGRP kažejo kot le delna rešitev pri zdravljenju glavobolov v rojih. Količina študij o njihovi učinkovitosti je še vedno relativno majhna. Med različnimi monoklonskimi protitelesi proti CGRP se je kot učinkovit za zdaj izkazal samo galkanezumab. Odmerek, ki je bil uporabljen v študiji, v Sloveniji ni na voljo, to težavo bi lahko obšli z uporabo drugačnega odmerka, ki je bil že preverjen v raziskavah (10). Dodatna težava je vsaj v Sloveniji omejitve predpisovanja teh zdravil s strani zdravstvene zavarovalnice. Kaže se potreba po dodatnih raziskavah v prihodnje, tako glede drugih zdravil, ki vplivajo na CGRP, kot tudi novih potencialnih zdravil z drugimi prijemališči.

## 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. *Rozen TD, Fishman RS. Cluster headache in the United States of America: demographics, clinical characteristics, triggers, suicidality, and personal burden. Headache. 2012; 52(1): 99–113.*
3. *Hoffmann J, May A. Diagnosis, pathophysiology, and management of cluster headache. Lancet Neurol. 2018; 17(1): 75–83.*
4. *Cheema S, Matharu M. Cluster Headache: What's New? Neurol India. 2021; 69(Supplement): S124–S134.*



5. *Sumatriptan Cluster Headache Study Group. Treatment of acute cluster headache with sumatriptan. N Engl J Med. 1991; 325(5): 322–6.*
6. *Chan C, Goadsby PJ. CGRP pathway monoclonal antibodies for cluster headache. Expert Opin Biol Ther. 2020; 20(8): 947–953.*
7. *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; 20(1): 6.*
8. *Goadsby PJ, Dodick DW, Leone M, et al. Trial of Galcanezumab in Prevention of Episodic Cluster Headache. N Engl J Med. 2019; 381(2): 132–141.*
9. *Dodick DW, Goadsby PJ, Lucas C, et al. Phase 3 randomized, placebo-controlled study of galcanezumab in patients with chronic cluster headache: Results from 3-month double-blind treatment. Cephalalgia. 2020; 40(9): 935–948.*
10. *Mo H, Kim BK, Moon HS, et al. Real-world experience with 240 mg of galcanezumab for the preventive treatment of cluster headache. J Headache Pain. 2022; 23(1): 132.*





## COULD ANTI-CGRP INHIBITORS BE EFFECTIVE IN THE TREATMENT OF POST-TRAUMATIC HEADACHES?

### ALI BI LAHKO BILI INHIBITORJI PROTI CGRP UČINKOVITI PRI ZDRAVLJENJU POSTTRAVMATSKEGA GLAVOBOLA?

*Hrvoje Budinčević, Anita Marčinko Budinčević, Berislav Dalić*

#### SUMMARY

A headache is the most common symptom following traumatic brain injury. A post-traumatic headache is a secondary headache. It causes substantial disability and impairs the quality of life. Treatment of the headache depends on the headache phenotype. The most common post-traumatic headache resembles a migraine. Post-traumatic headaches, especially in patients with prior migraine, may have exact pathophysiology mechanisms. These mechanisms include the activation of the trigeminovascular system, releasing neuropeptides, changes in cerebral vasoreactivity, central sensitization, altered cerebral neurotransmitter signalling and cortical hyperexcitability. Anti-CGRP monoclonal antibodies may have a potential role in the treatment of post-traumatic headaches. Currently, in non-randomized studies, erenumab showed efficacy in the treatment of posttraumatic headaches. Further randomized studies are warranted to confirm the efficacy of erenumab and other anti-CGRP inhibitors in post-traumatic headache patients.

**Keywords:** anti-CGRP inhibitors, headache, post-traumatic headache

#### POVZETEK

Najpogostejši simptom po pretresu možganov ali blagi travmatični poškodbi možganov je glavobol. Posttravmatski glavobol uvrščamo med sekundarne glavobole, ki povzročajo znatno invalidnost in poslabšajo kakovost življenja. Zdravljenje glavobola temelji na fenotipu glavobola, ki je predstavljen. Najpogostejši posttravmatski glavobol spominja na migrenski glavobol. Posttravmatski glavobol, zlasti pri bolnikih s predhodno migreno, ima lahko enake patofiziološke mehanizme, ki vključujejo aktivacijo trigeminovaskularnega sistema, sproščanje neuropeptidov, spremembe v cerebralni vazoreaktivnosti, centralno preobčutljivost, spremenjene signalizacije cerebransmitterja in kortikalno hiporekvizacijo. Monoklonska protitelesa proti CGRP lahko imajo potencialno vlogo pri zdravljenju posttravmatskega glavobola. Trenutno je v nerandomiziranih študijah erenumab pokazal učinkovitost pri zdravljenju posttravmatskega glavobola. Nadaljnje randomizirane in dvojno slepe študije so upravičene za potrditev učinkovitosti erenumaba in drugih proti CGRP zaviralcev pri posttravmatskih bolnikih z glavobolom.

**Ključne besede:** glavobol, inhibitorji proti CGRP, posttravmatski glavobol

## INTRODUCTION

The most common symptom following mild traumatic brain injury is a headache (1). A post-traumatic headache (PTH) is classified as a secondary headache. The cause of PTH is trauma of the head, face or neck (2). It may develop during the acute post-traumatic syndrome and may continue for years after the injury (2). Acute PTH begins within 7 days of head trauma or after regaining consciousness; and may continue for up to 3 months (2). A headache duration of more than 3 months classifies PTH as chronic (2). Pre-existing headaches may worsen after traumatic brain injury (1). A marked worsening or changing headache pattern, including the inadequate effectiveness of analgesics, is likely related to post-traumatic headaches (1).

We classify traumatic brain injury according to the Glasgow Coma Scale (GCS) (3). Patients with a mild injury have GCS scores from 13 to 15, moderate from 9 to 12, and severe less than 8 (3). The incidence of acute PTH ranges from 31% to 96% after mild traumatic brain injury (1). PTH is present in up to 37% after moderate to severe traumatic brain injury (1). Different countries and regions have a significant disparity in the prevalence of PTH (2). This is explained by different cultural and social expectations, as well as litigation or compensation claims (2).

Post-traumatic headaches account for 4% of all symptomatic headaches (4). They are very common after mild traumatic brain injury (4). The lifetime prevalence of PTH is up to 5%, and it is more common in men (1, 4). It causes substantial disability and impairs the quality of life (1, 4). Risk factors for chronic PTH are female sex, a lower educational level, low socioeconomic status, a prior history of headaches, mild severity of TBI, short duration of post-traumatic amnesia and medication overuse (5).

## CLINICAL PRESENTATION AND TREATMENT

PTH has significant heterogeneity in clinical presentation (6). Headaches are usually frontally localized and non-throbbing (1). They are aggravated by physical activity and have mild to moderate severity (1). Sensitivity to light and noise, nausea and vomiting occur in up to 35% of patients (4). One-third of PTHs resemble tension-type headaches, and up to 60% resemble migraine (4). Migraine is the most common form of PTH following military-related mild head trauma (7). The term post-traumatic migraine is sometimes used to describe this type of PTH (1). Up to 42% of PTH patients develop medication overuse headaches (1).

Clinical evaluation includes standard medical history taking, physical evaluation, laboratory testing and usually neuroimaging. In selected cases, lumbar puncture is necessary. Patients with PTH should be evaluated for potentially serious medical conditions if the patient has "red flag" symptoms (1). The

“red flag” symptoms are: altered mental status, focal neurological deficit, a progressively worsening headache pattern, intractable headaches, headaches induced by position or Valsalva manoeuvre, or new onset headaches after 50 years of age (1). The screening of important comorbidities includes sleep impairment, cognitive impairment, depression, post-traumatic stress disorder and drug/alcohol dependence (1).

In clinical practice, the treatment of the headache is based on the predominant headache phenotype (5). Treatment of PTH includes: 1) acute treatment with headache abortive medications; 2) headache prevention medications, and 3) nonpharmacological treatment (1, 2, 5). Nonsteroid analgesics are usually the first choice for the abortive treatment of PTH, e.g. naproxen or ibuprofen. Triptans may have a role in patients with migraine-type PTH that fail to respond to nonsteroid analgesics. Prophylactic agents that are effective in the treatment of primary headaches are used to treat patients with PTHs. Prophylactic medications for patients with PTH resembling migraine are amitriptyline, propranolol, topiramate and valproate. PTH resembling a tension-type headache is usually treated with amitriptyline. Nonpharmacological treatment include: behaviour therapy, physical modalities, biofeedback, relaxation techniques and acupuncture (1, 2, 5).

## **THE PATHOPHYSIOLOGY OF POST-TRAUMATIC HEADACHE**

PTH, especially in patients with prior migraine, may have the same pathophysiology mechanisms. These mechanisms include the activation of the trigeminovascular system, releasing neuropeptides, changes in cerebral vasoreactivity, central sensitization, altered cerebral neurotransmitter signalling and cortical hyperexcitability (1, 4, 5). Trauma may trigger the migraine in previously asymptomatic patients (1).

The major neuroanatomical pathways for pain from the head and neck come from the trigeminal and occipital nerves (8). The trigeminal nerve transmits pain stimuli to the anterior part of the head and the occipital nerve from the posterior part of the head. Stimuli from the neck are conveyed by the cervical nerve roots. The trigeminocervical complex receives input from the trigeminal and cervical neurons. Many neuronal biochemical and cellular changes are related to pain development after traumatic brain injury. Following traumatic brain injury, the neurons undergo a substantial influx of sodium and calcium and efflux of potassium via mechanoporation. The correction of the disturbance in homeostasis via ATP-fuelled pumps and channels leads to early hyperglycolysis. There is a release of glutamate, leading to a cortical spreading depression and the activation of the trigeminovascular system in a similar manner to a typical migraine. An inflammatory component with microglial activation, the upregulation of cytokines, and a release of pain-signalling molecules including inflammatory neuropeptides with a role in pain and headaches. These molecules are calcitonin-gene-related-peptide (CGRP),

pituitary adenylate-cyclase-activating polypeptide (PACAP), and substance P (1, 4, 5). CGRP is a neuropeptide present in the peripheral and central nervous systems. It modulates the transmission of pain and causes vasodilation (9). CGRP increases during migraine and then returns to normal with the cessation of the headaches (9). Antibodies to CGRP (fremanezumab, eptinezumab and galcanezumab) and the CGRP receptor (erenumab) are already in use in the prevention of migraine (9).

## **PRECLINICAL AND CLINICAL STUDIES ON ANTI-CGRP INHIBITORS**

Recent preclinical studies on traumatic brain injury have revealed some of the pathophysiological mechanisms. These mechanisms include the significant role of inflammatory neuropeptides like CGRP (10, 11). Triptans, gepants, anti-CGRP inhibitors, nonsteroid analgesics, or corticosteroids elevate the CGRP levels (5, 12). Delayed sensitization is possible through an acute reduction in CGRP in animal models (12). Acute concussion physiology usually resolves within 4 weeks (12).

Erenumab and fremanezumab have been tested in patients with PTH (5, 13). The study of Charles JA evaluated seven patients who met the criteria for migraine following PTH (14). A single dose of 140 mg subcutaneous erenumab is reported to have led to a significant reduction in headache days with no relapse for a period of 6 weeks (14). A study by Vander Ende et al. involved a case series of 5 women with poorly managed PTH (15). They reported benefits from erenumab, with a mean reduction of headache intensity of 51.1% (15). In a non-randomized open-label study by Ashina H et al. 89 patients with persistent PTH completed the study (13). The study demonstrated a lower frequency of moderate to severe headache days with a mean reduction of 2.8 moderate-to-severe headache days per month (13). Fremanezumab in PTH patients was not significantly different from the placebo (5).

## **CONCLUSION**

Anti-CGRP monoclonal antibodies (inhibitors) might have a potential role in the treatment of PTH. Currently, in non-randomized studies, erenumab showed efficacy in the treatment of PTH. However, further studies are warranted to confirm the efficacy of erenumab and other anti-CGRP inhibitors in this field.

## **REFERENCES**

1. Erickson JC, Neely ET, Theeler BJ. Posttraumatic headache. *Continuum (Minneapolis)*. 2010; 16(6 *Traumatic Brain Injury*): 55–78.

2. Ashina H, Eigenbrodt AK, Seifert T, et al. Post-traumatic headache attributed to traumatic brain injury: classification, clinical characteristics, and treatment. *Lancet Neurol.* 2021; 20(6):460–9.
3. Ling GS, Marshall SA, Moore DF. Diagnosis and management of traumatic brain injury. *Continuum (Minneapolis, Minn)* 2010; 16(6 Traumatic Brain Injury): 27–40.
4. Ashina H, Porreca F, Anderson T, et al: Post-traumatic headache: epidemiology and pathophysiological insights. *Nat Rev Neurol.* 2019; 15(10): 607–17.
5. Blumenfeld A, McVige J, Kniewel K. Post-traumatic headache: Pathophysiology and management - A review. *Journal of Concussion.* 2022; 6:1–10.
6. Lew HL, Lin PH, Fuh JL, et al. Characteristics and treatment of headache after traumatic brain injury: a focused review. *Am J Phys Med Rehabil.* 2006; 85(7): 619–27.
7. Evans RW: Expert opinion: posttraumatic headaches among United States soldiers injured in Afghanistan and Iraq. *Headache.* 2008; 48(8): 1216–25.
8. Busch V, Jakob W, Juergens T, et al. Functional connectivity between trigeminal and occipital nerves revealed by occipital nerve blockade and nociceptive blink reflexes. *Cephalalgia.* 2006; 26(1): 50–5.
9. Giffin NJ. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) monoclonal antibodies for migraine. *Pract Neurol.* 2023.
10. Navratilova E, Rau J, Oyarzo J, et al. CGRP-dependent and independent mechanisms of acute and persistent post-traumatic headache following mild traumatic brain injury in mice. *Cephalalgia.* 2019; 39(14): 1762–75.
11. Bree D, Levy D. Development of CGRP-dependent pain and headache related behaviours in a rat model of concussion: Implications for mechanisms of post-traumatic headache. *Cephalalgia.* 2018; 38(2): 246–58.
12. Kamins J. Models for Treating Post-traumatic Headache. *Curr Pain Headache Rep.* 2021; 25(8): 52.
13. Ashina H, Iljazi A, Al-Khazali HM, et al. Efficacy, tolerability, and safety of erenumab for the preventive treatment of persistent post-traumatic headache attributed to mild traumatic brain injury: an open-label study. *J Headache Pain.* 2020; 21(1): 62.
14. Charles JA. Treatment of posttraumatic headache migraine phenotype with erenumab - An observational study. *J Concussion.* 2019, 3: 1–4.
15. VanderEnde J, Bateman EA, MacKenzie HM, Sequeira K. Use of CGRP receptor blocker erenumab in the management of post-traumatic headache: a case series of 5 women. *Brain Inj.* 2020; 34(10): 1431–4.







## CHRONIC MIGRAINE OR IDIOPATHIC INTRACRANIAL HYPERTENSION?

### KRONIČNA MIGRENA ALI IDIOPATSKA INTRAKRANIALNA HIPERTENZIJA?

*Vlasta Vuković Cvetković*

#### SUMMARY

It is very important to distinguish between the types of chronic headaches, as it can have important implications for treatment. Chronic migraine affects approximately 2-3% of the population worldwide, and medication overuse headache is a significant cause of chronic secondary headaches. Another secondary headache is idiopathic intracranial hypertension (IIH), which is a syndrome of increased intracranial pressure without an identifiable cause that mostly affects obese females of childbearing age.

Symptoms of IIH include headaches, visual loss, pulsatile tinnitus, cognitive problems and back and neck pain, but the clinical presentation is highly variable. Most IIH patients present with papilledema, but approximately 5% do not have papilledema on admission, and these are known as IIHWOP. In IIH patients, there is a high rate of misdiagnosis with primary chronic migraine, especially if no papilledema is present and in the presence of a migrainous phenotype, which can be seen quite often. In up to 50% of IIH patients, the headache persists long-term despite the normalization of CSF pressure.

During pregnancy, the pattern of headaches can change. Migraine usually improves but can also show for the first time or become chronic; in these cases, venous sinus thrombosis is suspected. Furthermore, in patients previously treated for IIH, worsening of the symptoms in pregnancy occurs in about 50% of the patients.

Studies have established weight loss as an effective disease-modifying treatment, together with acetazolamide in IIH patients, while topiramate is another medication suitable for the treatment of both migraine and IIH patients.

The general management of IIH can be challenging and thus it is recommended that the diagnostic work-up, treatment and follow-up are handled by a multidisciplinary team.

**Keywords:** Chronic migraine, idiopathic intracranial hypertension, papilledema, pseudotumor cerebri.

## POVZETEK

Zelo pomembno je razlikovati vrste kroničnega glavobola, saj ima to lahko pomembne posledice za zdravljenje. Kronična migrena prizadene približno 2–3 % svetovnega prebivalstva, glavobol zaradi prekomerne uporabe zdravil pa je pomemben vzrok kroničnega sekundarnega glavobola. Druga vrsta sekundarnega glavobola je idiopatska intrakranialna hipertenzija (IIH), ki je sindrom povišanega intrakranialnega tlaka brez določljivega vzroka in večinoma prizadene ženske s prekomerno telesno težo v rodni dobi.

Simptomi IIH vključujejo glavobol, izgubo vida, utripajoči tinitus, kognitivne težave ter bolečine v hrbtu in vratu, vendar je klinična slika zelo raznovrstna. Večina bolnikov z IIH ima edem papile, približno 5 % bolnikov pa ob sprejemu nima edema papile, kar imenujemo IIHWOP. Pri bolnikih z IIH je pogosta napačna diagnoza primarne kronične migrene, zlasti če ni prisoten edem papile in ob prisotnosti migrenskega fenotipa, kar se lahko zelo pogosto zgodi. Pri do 50 % bolnikov z IIH glavobol dolgo ne popusti kljub normalizaciji tlaka možgansko-hrbtenjačne tekočine.

Med nosečnostjo se lahko vzorec glavobola spremeni. Migrena se navadno izboljša, lahko pa se tudi prvič pojavi ali postane kronična; v teh primerih posumimo na trombozo venskih sinusov. Poleg tega se pri bolnicah, ki so bile predhodno zdravljene zaradi IIH, simptomi v nosečnosti poslabšajo pri približno 50 % bolnic.

Študije so pokazale, da je hujšanje skupaj z acetazolamidom pri bolnikih z IIH učinkovito zdravljenje, ki spremeni potek bolezni, topiramata pa je še eno zdravilo, primerno za zdravljenje bolnikov z migreno in IIH.

Splošno zdravljenje IIH je lahko zahtevno, zato je priporočljivo, da diagnostični pregled, zdravljenje in nadaljnje spremljanje vodi multidisciplinarna skupina.

**Ključne besede:** Kronična migrena, idiopatska intrakranialna hipertenzija, edem papile, psevdotumor cerebri.

## EPIDEMIOLOGY

Chronic headaches can have many features and can be a sign of a secondary underlying disease. Therefore, it is very important to distinguish the type of chronic headache, as it can have important implications for treatment.

Chronic migraine (CM) is a primary headache disorder that can be diagnosed when patients experience fifteen or more headache days per month for more than 3 months, with at least eight headaches per month having migrainous features (1). It affects approximately 2-3% of the population worldwide and has significant associated morbidity (2).

Idiopathic intracranial hypertension (IIH), also known as pseudotumor cerebri, is a syndrome characterized by an elevation of intracranial pressure (ICP) without an identifiable cause.

IIH is a challenging disorder with a rapidly increasing incidence due to its close relation to obesity. The condition mainly affects obese young women of childbearing age. Its prevalence ranges between 0.5 and 2 per 100,000 of the general population and is expected to increase further given the worldwide increase in obesity (3).

## **AETIOLOGY OF IIH**

The aetiology of IIH remains largely unknown, though observations made in several recent clinical studies are increasing the understanding of the disease and now provide a foundation for evidence-based treatment strategies. Several mechanisms have been proposed as the underlying cause of IIH, such as hormonal alterations, outflow obstruction, an overproduction of cerebrospinal fluid, elevated pressure in the venous sinuses, and dysfunction in the glymphatic pathway. While visual dysfunction results from a pressure-induced papilledema, the origin of the IIH-related headache is less clear. There are no clinical studies that answer the question of whether IIH-related headaches are a self-standing headache form or if the high CSF pressure induces aggravation in a patient with pre-existing migraine (4).

## **CLINICAL PICTURE OF IIH**

The onset of symptoms in IIH is often insidious and patients may see many different specialists before the IIH diagnosis is settled (5).

The two most prominent symptoms of IIH are progressive visual deterioration resulting from papilledema and chronic headaches, which represents the most common reason for IIH patients to seek medical advice. Although headaches are the most severe symptom of IIH clinical presentation, it has a highly variable clinical presentation that may frequently mimic or overlap with primary headaches, in particular migraine (6). In IIH patients, the headache usually (but not always) worsens in the recumbent position and is typically present in the morning. Besides headaches, typical symptoms include pulsatile tinnitus, blurred vision, double vision due to abducens paresis, transient visual obscurations due to papilledema, cognitive deficits and olfactory dysfunction (7, 8, 9).

Visual loss on presentation is probably the most important predictor of the final visual outcome in these patients. Patients may not be aware of the impairment of their visual function before reaching an advanced stage of the disease, which may lead to delayed diagnosis and permanent severe

visual loss (10, 11). Patients presenting during an advanced disease course (with a worse visual status) have worse outcomes despite the best medical/surgical management (12). The accurate diagnosis of idiopathic intracranial hypertension is essential as visual deterioration due to papilledema may be irreversible.

IIH-related headaches frequently have a migrainous phenotype (13, 14). Therefore, the differentiation between chronic migraine and IIH-related headaches may be challenging (6, 15). In many IIH-patients, headaches persist in the long-term despite a normalization of CSF pressure. A one-year follow-up of patients with IIH showed that a sustained long-term headache was seen in more than 50% of the patients, despite the resolution of papilledema and a normalized ICP (16, 17, 18). As migraine or probable migraine headaches, mostly with a chronic headache pattern, can be diagnosed in approximately 2/3 of the IIH patients, this makes the differentiation of IIH even more difficult.

The IIHTT and other studies revealed that there is no correlation between CSF pressure and headache presence or intensity (4, 13). The transient improvement following lumbar puncture (LP) is not exclusive to IIH-related headaches, as it is also observed in other chronic headaches (19). In cases when IIH-related headaches have a migrainous phenotype, the accompanying symptoms such as nausea, photophobia and phonophobia also tend to improve after an LP (19).

In some cases, headaches are not even present in IIH patients. Furthermore, about 5% of IIH patients do not have papilledema on admission, and these are known as IIHWOP. In these patients, the lack of papilledema is the main reason that the diagnosis is postponed or there is a high rate of misdiagnosis with primary chronic migraine (CM).

Due to the chronic nature of the pain, many patients will be taking symptomatic painkillers, and can easily develop medication overuse headaches (MOH), which then complicates the clinical picture still further.

The definition of IIH-related headaches according to the ICHD 3 is relatively unspecific (1), but the European Headache Federation consensus paper provides evidence-based recommendations and practical advice on the investigation and management of IIH (20).

## **DIAGNOSTIC WORK-UP**

In cases when IIH is suspected, a multidisciplinary team should be included (21). An MR of the cerebrum with orbita is essential to exclude a secondary cause in a chronic headache. Imaging signs in IIH include an empty sella turcica, optic nerve protrusion, distension of the optic nerve sheath, optic nerve tortuosity, posterior globe flattening and venous sinus stenosis (22). A

neurological examination can reveal nerve palsies (most frequently abducens) and an experienced neuro-ophthalmologist should evaluate the extent of papilledema and visual loss. Lumbar puncture is necessary to evaluate the opening pressure.

## TREATMENT

The general management of IIH can be challenging and thus it is recommended that the diagnostic work-up, treatment, and follow-up should be handled by a multidisciplinary team (21, 23). It is important to exclude secondary causes, as the treatments differ markedly (24). There are controversial issues in its diagnosis and management (25). Few studies have been done to support evidence-based management: the investigators in the Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial (IIHTT) reported beneficial effects of acetazolamide in patients with mild visual loss (4). Studies have also established weight loss as an effective disease-modifying treatment.

When managing headaches in IIH, the overuse of acute medication (painkillers) should be assessed as this is a common observation in IIH patients (13, 18). Given that IIH-related headaches commonly present with a migrainous phenotype or comorbid migraine, it is likely that medication overuse may play a role in the chronification of IIH-related headaches. However, to date, no clinical studies have proved that medication overuse aggravates IIH-related headaches. In cases where MOH is suspected, and the IIH diagnosis has been ruled out, detoxification can be suggested to the patient, and prophylactic medication introduced to the treatment. However, in IIH patients, detoxification may not have the same effect, and it is therefore not possible to evaluate the effect of detoxification early in the course of the disease. In these patients, it is rather important to start the treatment with carbonic anhydrase inhibitors (acetazolamide) and weight reduction as soon as possible (4).

As the migrainous phenotype is the most common presentation of IIH-related headaches, these patients may be treated with a migraine preventive. In general, the use of medications that may induce weight gain should be the last option, if necessary.

Besides acetazolamide, topiramate is another therapeutic option for IIH as it has the ability to inhibit carbonic anhydrase, and it is a well-documented prophylactic medication for migraine. Furthermore, its side effects as an appetite suppression agent could be used for weight loss (3). However, the patients should be informed that topiramate may induce cognitive side effects and depression (and furthermore worsen the existing symptoms), which are common comorbidities in IIH and chronic migraine.

## **PREGNANCY IN PATIENTS WITH CHRONIC MIGRAINE AND IIH**

As the peak incidence is in young female patients of childbearing age, there is a special need for more insights into the connection to pregnancy, especially the disease course during pregnancy, and the outcome of pregnancies in patients with IIH. Previous studies have shown that IIH occurs in pregnancy at a similar rate to the general IIH population (26). Moreover, subsequent pregnancies seem not to be a risk factor for the recurrence of IIH, or a worse visual outcome (27). If the patient has concomitant migraine or TTH, it should be considered whether their primary headache has worsened during the pregnancy.

It is important to highlight that the worsening of symptoms during pregnancy does not necessarily mean the recurrence of IIH. Pregnancy is a potential trigger factor for the worsening of the previous IIH symptoms; however, the rate of relapse is low (28). IIH was reported to occur most often during the first half of pregnancy, with 61% of the cases occurring during the first trimester when the weight gain is yet not significant, (26, 28, 29, 30), but other studies reported that the IIH symptoms manifested first in the second and third trimesters or even post-partum (31). Generally, the increased subjective symptoms tend to resolve after delivery (32).

Acetazolamide (AZA), a carbonic anhydrase inhibitor, is the mainstay of medical therapy for IIH, including in pregnant IIH patients. Although there is no convincing evidence of its adverse effect on human pregnancy, it is a treatment option in pregnant patients but only in cases with a strong clinical indication (33, 34). Weight loss is the most important disease-modifying treatment for IIH but this can be difficult to achieve during pregnancy (35).

## **CONCLUSIONS**

The incidence of idiopathic intracranial hypertension is increasing as rates of obesity increase. In the diagnostic work-up of chronic headache/migraine, it is important to consider idiopathic intracranial hypertension as a differential diagnosis, given its phenotypic similarity and frequent overlap with chronic migraine in many patients. Patients who present with papilledema, headaches, tinnitus or cognitive problems (or a combination of these), in cases where a secondary cause is excluded through neuroimaging, should undergo an urgent multidisciplinary assessment. If there is no apparent underlying cause for the raised intracranial pressure, patients are considered to have idiopathic intracranial hypertension. Early diagnosis and prompt management is the cornerstone of management.

## REFERENCES

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia [Internet]. 2018 25; 38(1): 1–211.
2. Schwedt T. Chronic migraine. *BMJ*. 2014; 348: g1416.
3. Markey KA, Mollan SP, Jensen RH, et al. Understanding idiopathic intracranial hypertension: mechanisms, management, and future directions. *Lancet Neurol*. 2016; 15: 78–91.
4. Wall M, McDermott MP, Kieburz KD, et al. Effect of acetazolamide on visual function in patients with idiopathic intracranial hypertension and mild visual loss: The idiopathic intracranial hypertension treatment trial. *JAMA*. 2014; 311: 1641–51.
5. The diagnosis and management of idiopathic intracranial hypertension and the associated headache. Jensen RH, Radojicic A, Yri H, Jensen RH, et al. *Ther Adv Neurol Disord*. 2016 (4):317–26.
6. Mollan SP, Hoffmann J, Sinclair AJ. Advances in the understanding of headache in idiopathic intracranial hypertension. *Curr Opin Neurol*. 2019; 32: 92–8
7. Radojicic A, Vukovic-Cvetkovic V, Pekmezovic T, et al. Predictive role of presenting symptoms and clinical findings in idiopathic intracranial hypertension. *J Neurol Sci*. 2019; 399: 89–93
8. Mollan SP, Markey KA, Benzimra JD, et al. A practical approach to, diagnosis, assessment and management of idiopathic intracranial hypertension. *Pract Neurol*. 2014; 14(6): 380–90.
9. Bidot S, Bruce BB, Saindane AM, Newman NJ, Biousse V. Asymmetric papilledema in idiopathic intracranial hypertension. *J Neuroophthalmol*. 2015; 35(1): 31–6.
10. Corbett JJ, Savino PJ, Thompson HS, et al. Visual loss in pseudotumor cerebri. Follow-up of 57 patients from five to 41 years and a profile of 14 patients with permanent severe visual loss. *Arch Neurol*. 1982; 39: 461–74.
11. Hatem CF, Yri HM, Sørensen AL, et al. Long-term visual outcome in a Danish population of patients with idiopathic intracranial hypertension. *Acta Ophthalmol*. 2018; 96(7): 719–23.
12. Takkar A, Goyal MK, Bansal R, et al. Clinical and Neuro-ophthalmologic Predictors of Visual Outcome in Idiopathic Intracranial Hypertension. *Neuroophthalmology*. 2018; 42(4): 201–8.
13. Friedman DI, Quiros PA, Subramanian PS, et al. Headache in idiopathic intracranial hypertension: Findings from the Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial. *Headache*. 2017; 57: 1195–205
14. Wall M, George D. Idiopathic intracranial hypertension. A prospective study of 50 patients. *Brain*. 1991; 114: 155–80.
15. Hoffmann J. Headache attributed to intracranial hypertension and hypotension. In: Mitsikostas DD, Pameleire K, eds. *Pharmacological management of headaches*, 1st ed. Switzerland: Springer, 2015; pp.189–205.
16. Kontz WL, Herbert WNP, Cefalo RC. Pseudotumor cerebri in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1983; 62: 324–7.
17. Yri HM, Rönnbäck C, Wegener M, et al. The course of headache in idiopathic intracranial hypertension: A 12-month prospective follow-up study. *Eur J Neurol*. 2014; 21: 1458–64.
18. Friedman DI, Rausch EA. Headache diagnoses in patients with treated idiopathic intracranial hypertension. *Neurology*. 2002; 58: 1551–3.
19. Yri HM, Jensen RH. Idiopathic intracranial hypertension: Clinical nosography and field-testing of the ICHD diagnostic criteria. A case-control study. *Cephalalgia*. 2015; 35: 553–62.

20. European headache federation guideline on idiopathic intracranial hypertension. Hoffmann J, Mollan SP, Paemeleire K, et al. *J Headache Pain*. 2018; 19(1): 93.
21. Markey KA, Mollan SP, Jensen RH, Sinclair AJ. Understanding idiopathic intracranial hypertension: mechanisms, management, and future directions. *Lancet Neurol*. 2016; 15(1): 78–91
22. Arhem F, Barkatullah AF, Leishangthem L, et al. MRI findings as markers of idiopathic intracranial hypertension. *Curr Opin Neurol*. 2021; 34(1): 75–83.
23. Jensen RH, Vukovic-Cvetkovic V, Korsbaek JJ, et al. Awareness, Diagnosis and Management of Idiopathic Intracranial Hypertension. *Life (Basel)*. 2021; 11(7): 718.
24. Kilic K, Korsbaek JJ, Jensen RH, Vukovic Cvetkovic V. Diagnosis of Idiopathic Intracranial Hypertension - the Importance of Excluding Secondary Causes: A systematic review. *Cephalalgia*. 2022; 42(6): 524–41.
25. Mollan SP, Markey KA, Benzimra JD, et al. A practical approach to, diagnosis, assessment and management of idiopathic intracranial hypertension. *Pract Neurol*. 2014; 14(6): 380–90.
26. Digre KB, Varner MW, Corbett JJ. Pseudotumor cerebri and pregnancy. *Neurology*. 1984; 34(6): 721–9.
27. Gumma AD. Recurrent benign intracranial hypertension in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004; 10; 115(2): 244.
28. Vukovic-Cvetkovic V, Beier D, Buchgreitz L, et al. Management and outcome of pregnancy in patients with idiopathic intracranial hypertension. A prospective case series study and a proposal for management (under review).
29. Huna-Baron R, Kupersmith MJ. Idiopathic intracranial hypertension in pregnancy. *J Neurol*. 2002; 249(8): 1078–81.
30. Kesler A, Hadayer A, Goldhammer Y, et al. Idiopathic intracranial hypertension: risk of recurrences. *Neurology*. 2004; 63: 1737–9.
31. Onuki E, Higuchi H, Takagi S, et al. Gestation-related reduction in lumbar cerebrospinal fluid volume and dural sac surface area. *Anesth Analg*. 2010; 110: 148–53.
32. Tang RA, Dorotheo EU, Schiffman JS, et al. Medical and surgical management of idiopathic intracranial hypertension in pregnancy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2004; 4(5): 398–409.
33. Mollan SP, Davies B, Silver NC, et al. Idiopathic intracranial hypertension: consensus guidelines on management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018; 89: pp. 1088–100.
34. Falardeau J, Lobb BM, Golden S, et al. The use of acetazolamide during pregnancy in intracranial hypertension patients. *J Neuroophthalmol*. 2013; 33(1): 9–12.
35. Suresh Subramaniam, Fletcher WA. Obesity and Weight Loss in Idiopathic Intracranial Hypertension: A Narrative Review. *J Neuroophthalmol*. 2017; (2): 197–205.





# PREKINITEV BOLEČINSKEGA KROGA PRI MIGRENI IN NEURALGIJI TRIGEMINUSA

## BREAKING THE PAIN CYCLE IN MIGRAINE AND TRIGEMINAL NEURALGIA

*Gorazd Požlep*

### POVZETEK

Prav gotovo bi si želeli imeti terapevtske pristope, ki temeljijo na patofizioloških mehanizmih, s katerimi bi uspešno prekinili bolečinski krog pri migreni, drugih glavobolih in tudi nevralgiji trigeminusa. Eden od možnih, neinvazivnih načinov za to je blokada sfenopalatina ganglija.

**Ključne besede:** migrena, nevralgija trigeminusa, prekinitev bolečinskega kroga, sfenopalatini ganglij

### SUMMARY

We would like to have therapeutic approaches based on pathophysiological mechanisms that successfully break the pain cycle in migraine, other headaches and trigeminal neuralgia. One possible non-invasive way to do this is to block the sphenopalatine ganglion.

**Keywords:** breaking the pain cycle, migraine, sphenopalatine ganglion, trigeminal neuralgia

### UVOD

Pri trigeminalnih avtonomnih glavobolih in migreni je glavobol posledica aktivacije trigeminovaskularnega sistema. Trigeminovaskularni sistem sestavljajo nevroni, ki inervirajo možganske žile, katerih celična telesa se nahajajo v trigeminalnem gangliju (1). Ta ganglij vsebuje bipolarne celice: periferna vlakna tvorijo sinaptične povezave z žilami v možganskih ovojnicah, ekstrakranialnih arterijah in tistimi v Willisovem krogu, centralne veje pa tvorijo sinapse v kavdalnem delu možganskega debla ali zgornjih vratnih segmentih hrbtenjače. Poleg tega imajo trigeminalna periferna vlakna, ki jih večinoma najdemo v oftalmični veji, sinaptične povezave s trdo možgansko ovojnico, žilami in drugimi možganskimi strukturami, ki sodelujejo pri obdelavi bolečine (1).

## POMEN SFENOPALATINEGA GANGLIJA PRI NASTANKU BOLEČINE

Sfenopalatini ganglij (SPG) je glavni vir parasimpatičnega oživčenja za glavo in obraz.

Ker so akutni napadi migrene in drugih primarnih glavobolov, kot je glavobol v skupkih, pogosto povezani z znaki parasimpatične aktivacije, vključno s solzenjem, nazalno kongestijo in injiciranjem veznice, je blokiranje sfenopalatinega ganglija, iz katerega poteka glavni parasimpatični odtok v področje glave in obraza, smiselno za lajšanje bolečin in avtonomnih pojavov, ki jih opazimo pri teh motnjah (2).

Predvideva se, da migrenski prožilci aktivirajo področja možganov, povezana z zgornjim salivatornim jedrom, kar vodi do stimulacije trigemino-avtonomnega refleksa (3). Bolečinsko draženje prve in druge veje trigeminusa bo povzročilo nastanek avtonomnih znakov, ki so podobni, kot jih opazimo pri trigeminalnih avtonomnih glavobolih in tudi migreni.

Trigeminalno-parasimpatični refleksni center v možganskem deblu povezuje trigeminalna aferentna vlakna in parasimpatična eferentna vlakna, ki tvorijo sinapse v sfenopalatinem gangliju (1, 4). Aktivacija parasimpatičnih eferentnih nevronov povzroči sproščanje perivaskularnih nevrotransmiterjev (vazoaktivni intestinalni peptid, dušikov oksid in acetilholin), posledica česar so dilatacija intracerebralnih krvnih žil, ekstravazacija plazemskih beljakovin in aktivacija meningealnih trigeminalnih nociceptorjev (2, 5).

Zmanjševanje parasimpatičnega odtoka naj bi bil glavni mehanizem zmanjšanja bolečine in tudi drugih simptomov, natančen mehanizem pa še ni pojasnjen.

Možen učinek blokade sfenopalatinega ganglija je modulacija senzoričnih procesov v kaudalnem jedru trigeminusa, kar poteka prek aferentnih senzoričnih vlaken, ki lahko spremenijo center za obdelavo bolečine in zmanjšajo centralno preobčutljivost za bolečino, ki je običajno opažena pri migreni (6, 7).

Blokade SPG se že dolgo uporabljajo za zdravljenje glavobola (6). Že leta 1908 je Sluder opisal uporabo transnazalne blokade sfenopalatinega ganglija. Uporabljal je dolgo iglo za injiciranje kokaina in tako zdravil tako imenovano Sluderjevo nevralgijo (8).

Blokado SPG ganglija lahko dosežemo na različne načine. Opisane so različne tehnike, ki vključujejo uporabo z lidokainom premočenega aplikatorja z vatirano konico, pot je lahko transnazalna ali transoralna. Opisane so tudi endoskopske tehnike z infratemporalnim pristopom, v zadnjem času pa se veliko uporabljajo različni neinvazivni transnazalni pripomočki za aplikacijo anestetika okrog sfenopalatinega ganglija (9).

## ZAKLJUČEK

Na voljo imamo sicer kar nekaj načinov za prekinitev bolečine pri migrenah in nevralgiji trigeminusa, žal pa nobeden ni zelo učinkovit, zato si prizadevamo najti način, kako na osnovi znanja o patofizioloških mehanizmi nastanka prekiniti bolečinsko pot. Blokada sfenopalatina ganglija je samo eden od možnih načinov.

## LITERATURA

1. May A, Goadsby PJ. *The trigeminovascular system in humans: pathophysiologic implications for primary headache syndromes of the neural influences on the cerebral circulation.* *J Cereb Blood Flow Metab.* 1999; 19: 115–27.
2. Yarnitsky D., Goor-Aryeh I., Bajwa Z. H., et al. 2003 Wolff award: possible parasympathetic contributions to peripheral and central sensitization during migraine. 2003; 43(7): 704–14.
3. Burstein R, Jakubowski M. Unitary hypothesis for multiple triggers of the pain and strain of migraine. *J Comp Neurol.* 2005; 493(1): 9-14.
4. Khan S, Schoenen J, Ashina M. Sphenopalatine ganglion neuromodulation in migraine: what is the rationale? *Cephalgia.* 2014; 34(5): 382–91.
5. Nosedá R, Burstein R. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, CSD, sensitization and modulation of pain. *Pain.* 2013; 154(Suppl 1): S44–53.
6. Robbins M. S., Robertson C. E., Kaplan E., et al. *The Sphenopalatine Ganglion: Anatomy, Pathophysiology, and Therapeutic Targeting in Headache.* 2016; 56(2): 240–258.
7. Khan S., Schoenen J., Ashina M. Sphenopalatine ganglion neuromodulation in migraine: What is the rationale? *Cephalgia.* 2014; 34(5): 382–391.
8. Sluder G. *The role of the sphenopalatine ganglion in nasal headaches.* 1908; 27: 8–13.
9. Candido K. D., Massey S. T., Sauer R., Darabad R. R., Knezevic N. N. A novel revision to the classical transnasal topical sphenopalatine ganglion block for the treatment of headache and facial pain. 2013; 16(6): E769–E778.





## KAKO LAHKO TELEMIGRENA IZBOLJŠA ZDRAVLJENJE MIGRENE?

## HOW CAN TELEMIGRAINE IMPROVE MIGRAINE TREATMENT?

*Bojana Žvan, Marjan Zaletel, Matija Zupan*

### POVZETEK

Telemedicina je varen in izvedljiv način zagotavljanja zdravstvene oskrbe bolnikom z glavobolom, še posebej bolnikom z migreno, kjer je diagnoza glede na merila mednarodne klasifikacije glavobolov že znana in namenjena spremljanju teh bolnikov. Učinkovitost in pristanek bolnikov na zdravljenje z uporabo telemedicine sta podobna kot pri obravnavi bolnika med osebnim obiskom zdravnika. Telekonzultacije so z vidika pacientov priročna alternativa za tradicionalne preglede v ambulanti specialista in nedvomno prinašajo visoko zadovoljstvo pacientov. Telemedicina lahko prav tako poveča produktivnost zdravnikov. Obravnava s pomočjo telemedicine prinaša dragoceno alternativo, vendar ne bi smela povsem nadomestiti vseh tradicionalnih obiskov bolnikov v ambulantah.

**Ključne besede:** migrena, telekonzultacija, telemedicina

### SUMMARY

Telemedicine is a safe and feasible way of providing medical care to headache patients, especially migraine patients, when the diagnosis according to the criteria of the International Headache Classification is already known and is intended to monitor these patients. Treatment efficacy and patient compliance using telemedicine are similar to those of in-person consultations. Teleconsultations are a convenient alternative to in-person consultations from a patient perspective and have a high level of patient satisfaction. Telemedicine has the potential to increase physician productivity. Treatment with the help of telemedicine provides a valuable alternative, but it should not completely replace all traditional patient visits to outpatient clinics.

**Keywords:** migraine, teleconsultation, telemedicine

### UVOD

Mednarodno združenje za glavobol (IHS) opredeljuje glavobol kot heterogeno skupino nevroloških motenj, vključno z migreno, tenzijskim tipom glavobola in trigeminalnimi avtonomnimi cefalalgijami, ki so primarne motnje. Glavoboli so lahko tudi sekundarni zaradi drugih patologij ali pa lahko nastanejo zaradi okvar kranialnih živcev (IHS) (1).

Migrena je najpogostejši onesposabljač glavobol, ki je bil leta 2016 kot vzrok starostno standardizirane invalidnosti po vsem svetu uvrščen na drugo mesto (2). Glede na slednje mora biti prizadevanje za izboljšanje oskrbe in dostopa do oskrbe oseb z migreno nujno.

Živimo v času hitro razvijajoče se digitalne tehnologije, kar omogoča tudi razvoj zdravstvenih storitev. Telemedicina je na splošno opredeljena kot zagotavljanje zdravstvenih storitev v realnem času na daljavo s pomočjo digitalne tehnologije. Telezdravje in elektronsko zdravje (e-Zdravje) sta sorodni definiciji, pri čemer slednje zajema mobilno zdravje (mZdravje), ki vključuje uporabo pametnih telefonov, aplikacij ter prenosnih aparatov za medicinske namene (3).

Primarni glavoboli, kot je migrena, zahtevajo posebno skrb, ker je od tega odvisen učinek zdravljenja, zato sta izrednega pomena klinično spremljanje bolnika in stalno prilagajanje zdravljenja glede na intenzivnost težav in stopnjo onesposobljenosti. Migrena je praviloma kronično medicinsko stanje, stopnja onesposobljenosti pa se spreminja glede na pojavljanje migrenskih epizod in medepizodnega bremena. Poslabšanje migrene in s tem večja obremenitev za bolnika je praviloma nenapovedljiva, odvisna od zunanjih dejavnikov in sprememb v telesu ali obojega, zato je treba bolniku omogočiti stalno dostopnost do ustreznega specialista. Tako v svetu, še posebej pa v Sloveniji, je taka dostopnost omejena. Pri nas sta najpomembnejša razloga dolge čakalne dobe in omejeno število strokovnjakov za glavobol.

## **BREME MIGRENE V SLOVENIJI**

Migrena je pogosta nevrološka motnja, ki med vsemi drugimi boleznimi povzroča veliko breme, saj je ena najbolj onesposabljačih bolezni v svetu. Onesposobljenost prilagojenih let življenja v primeru nevroloških bolezni glede na geografske predele v svetu uvršča migreno na drugo mesto, takoj za možgansko kapjo (4).

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 dnevnom 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 znašal 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 v širokem intervalu med 344 in 900 evri, povprečno 622 evrov (5). 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 zdravniki družinske medicine. Poleg tega je v primarnem zdravstvu na voljo premalo časa, ki ga lahko zdravniki družinske medicine usmerjeno namenijo bolnikom z glavoboli.

## **TELEMEDICINA IN GLAVOBOL**

Telemedicina je opredeljena kot konzultacija prek video povezave s sinhronim prikazom slike in zvoka brez neposrednega stika z bolnikom. Tradicionalna konzultacija je opredeljena kot konzultacija v ambulanti, kjer je pravilo neposreden stik z bolnikom. Slednji omogoča verbalno in neverbalno govorico ter komunikacijo, ki je pomembna za celovito dojetje bolnika in razumevanje njegovih simptomov. Pri bolnikih z migreno oziroma glavobolom je pomemben ne le biološki, temveč tudi psihosocialni pristop, zato je za razumevanje zelo pomembna tudi neverbalna govorica telesa. V primeru telefonskega pogovora je konzultacija omejena le na govorni del, zato zagotovi zelo skope informacije. Velik napredek pri komunikaciji medicinskega osebja z bolnikom na daljavo predstavlja uporaba videa, ki omogoča vidni stik in s tem zajame tudi neverbalno govorico telesa, hkrati pa omogoča tudi nevrološki pregled. Ker glavobol sam po sebi ne predstavlja žariščne nevrološke simptomatike, temveč senzorično percepcijo, je telemedicinski stik še posebej primeren za to skupino bolnikov. Hkrati omogoča ponavljanje pregledov brez večjih ovir in je prijazen do bolnika. Čakalnim vrstam, ki zajemajo druge nevrološke bolezni, se lahko bolniki izognejo, hkrati pa jim ni treba potovati v specialistične ambulante. Sistem telemedicine omogoča predpisovanje e-receptov in e- napotnic na daljavo. Možno je spremljanje e-dnevnika za migreno, pisanje izvidov, učenje aplikacije zdravila, spremljanje učinkovitosti zdravljenja, dajanje navodil v času zdravljenja, izmenjava mnenj glede uspeha zdravljenja, hitro zaznavanje neželenih dogodkov pri zdravljenju z novimi zdravili in drugo.

## **PREGLED UGOTOVITEV**

Sistematski pregled razpoložljive literature o telemedicini pri obravnavi glavobolov je ugotovil, da so posveti s telemedicino primerljivi neposrednemu pregledu v ambulanti, pri izbranih bolnikih pa so lahko celo boljše izbira (6). Ugotovili so, da je telemedicina priročna, ker je poraba časa za pregled krajša, cenejša, še zlasti za bolnike z omejenim dostopom do zdravstvene oskrbe. Kljub pogostim tehničnim napakam se je uporaba telemedicine pri obravnavi glavobolov izkazala za izvedljivo. Zaključili so, da so telemedicinska posvetovanja po kakovosti podobna tradicionalnim pregledom pacientov z glavoboli in so celo priročnejša rešitev za izbrane bolnike (6).

V raziskavah niso ugotovili razlik v učinkovitosti zdravljenja, zdravstvenem stanju ali remisiji glavobola pri bolnikih, ki so jih spremljali s telemedicino. Telekonzultacije so celo kratkotrajnejše kot ambulantne obravnave. Slednje je značilno tako za prve posvete kot posvete pri spremljanju. Prav tako ni razlik v številu planiranih in zaključenih konzultacij med telemedicinsko in tradicionalno skupino. Telemedicina omogoča zadovoljiv nevrološki status pri spremljanju bolnikov z glavobolom (7). Zasledili so tudi nizko stopnjo kompleksnosti odločitev, ki terjajo ponovno oceno pri živem stiku. Bolniki, ki uporabljajo tradicionalni način pregledov, imajo pogostejše posvete z družinskim zdravnikom. Bolniki so večinoma računalniško pismeni, zato se zdravniki z njimi zlahka povežejo prek telekonzultacij.

Študije, kjer so obravnavali učinek telemedicine za prve in ponovne posvete, so pokazale podobne ugotovitve. Razlik v zadovoljstvu med obema vrstama obravnave v študijah niso ugotavljali. Tudi v študijah brez primerjave so ugotovili visoko stopnjo zadovoljstva s telemedicinsko obravnavo. Pri adolescentih so v raziskavah dokazali visoko stopnjo zadovoljstva tako bolnikov kot staršev. Analiza podskupin je ugotovila, da so ženske bolj zadovoljne s telemedicinsko kot tradicionalno obravnavo. Pri bolnikih, ki so dali prednost tradicionalni obravnavi, so ugotovili intenzivnejše glavobole in več sekundarnih glavobolov zaradi čezmernega jemanja zdravil z več kot 15 dnevi z glavobolom na mesec (8).

Študija, ki je proučevala remisijo glavobolov v enem letu, prav tako ni ugotovila razlik v zadovoljstvu med telemedicinsko in tradicionalno obravnavo. Tudi v tej študiji so ugotovili, da je telemedicina priločnejša kot tradicionalna obravnava, poleg tega pa prav tako prihrani čas in stroške potovanja na pregled (9).

Sodelovanje bolnikov, ki so jih obravnavali prek telemedicine, je bilo podobno kot pri bolnikih s konvencionalno obravnavo. Ta ugotovitev velja tudi za bolnike, ki so bili obravnavani prvič (10). Poleg tega obravnava z uporabo telemedicine omogoča enako varnost kot tradicionalna obravnava.

Študije torej jasno kažejo, da telemedicina zmanjšuje fizične in geografske ovire za oskrbo pacientov z migreno. Še posebej pomembna je postala telemedicina v času pandemije COVIDA-19, predvsem zaradi osebne zaščite in zmanjšanja tveganja za prenos bolezni. Številne ambulate so se v tem času zatelekom, saj je bil stik med zdravstvenim osebjem in pacienti v tem času praktično onemogočen. Tudi v ljubljanskem Univerzitetnem kliničnem centru smo se v obdobju pandemije mnogi zatekli k obravnavi pacientov prek telefona. Že v tem času smo začeli razvijati projekt TeleMigrena, ki zaradi kadrovskih zapletov žal še ni zaživel.



## MULTIDISCIPLINARNI TIM V SISTEMU 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.

Vsak član v mreži TeleMigrena ima svojo pomembno vlogo:

- **Zdravnik družinske medicine** prepozna pacienta z migreno glede na merila ICH-3 in ga napoti na 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, telemedicinski nevrološki 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, prav tako pa lahko neposredno svetuje družinskim zdravnikom.
- **Specializirana medicinska sestra/tehnik** opravlja organizacijsko delo, ki vključuje urejanje terminov telemedicinskih pregledov, izobraževanje bolnikov in svetovanje glede načina življenja in 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 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, prenos slikovnega gradiva 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 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.

## **TELEMEDICINSKI PREGLED PRI BOLNIKU Z GLAVOBOLOM**

Pred telemedicinskim pregledom za glavobol je treba oceniti bolnikov dostop do ustrezne tehnologije. Glede ciljev in priprav, specifičnih za telemedicinski obisk, se je treba dogovoriti vnaprej. Navodila za izvedbo pregleda je treba pripraviti in predstaviti bolnikom pred obiskom. Telemedicinski pregled zahteva, da pacient sedi dva metra od računalniškega zaslona. Ko se preiskovalec in pacient srečata na avdio-video povezavi, zdravnik oceni depresijo, anksioznost, vznemirjenost, sedacijo, fotofobijo, rinorejo, poškodbo glave ali vratu oziroma znake zastrupitve. Za določitev kognitivne sposobnosti vprašamo pacienta po imenu, datumu rojstva, razlogu obiska, testiramo spomin, govor in koncentracijo. Za oceno zeničnih odzivov naj bolnik uporabi svetilko ali luč mobilnega telefona; naročimo mu, naj gleda neposredno v svoj zaslon, medtem ko drži svetlobo stran od glave z iztegnjeno roko. Opazujemo ptozo. Bolnika prosimo, da pokrije vsako oko in poroča, kaj vidi z drugim očesom. Pacientu naročimo, naj fiksira naš prst v srednjem položaju in mu sledi v vodoravni in navpični smeri. S kazalcem naj se poboža v vseh treh vejah trigeminusa na obeh straneh. Ogljedamo si mimiko ter povprašamo po čutilih in požiranju.

Pri izvajanju pregleda sensorike med telemedicinskim obiskom obstajajo omejitve, vendar lahko bolnika prosimo, da preizkusi dotik z vato in bolečino z zbodljajem ter na svoje okončine položi hladne ali tople predmete. Vprašamo, ali zazna toplo in hladno, in ocenimo prisotnost tople ali hladne alodinije.

Pacienta prosimo, naj pretipa vratne paraspinalne mišice. Poleg tega naj se nežno dotakne lasišča, da oceni alodinjijo lasišča. S palcem naj pretipa temporo-mandibularni sklep, da oceni disfunkcijo. Za oceno poizkusa latentne pareze naj se pacient premakne pol metra od računalniškega zaslona in dvigne roki z dlanmi, obrnjenimi navzgor, in zaprtimi očmi, medtem ko mi opazuje morebitno šibkost okončin. Naročimo mu, naj obrne glavo bočno na vsako ramo, čemur sledita fleksija in ekstenzija vratu za pregled mišično-skeletnega sistema vratu. Podobno lahko ocenimo tudi spodnja uda, izvedemo Rombergov preizkus, preverimo hojo in drugo.



Slika 1. Potek obravnave bolnika z migreno v sistemu TeleMigrena

## SKLEP

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

Stiki med bolnikom in zdravnikom, ki jih omogoča telemedicina, so kakovostni, saj omogočajo enako učinkovito in varno obravnavo bolnikov z migreno in drugimi neakutnimi glavoboli kot tradicionalna obravnava. Prav tako je pri obeh obravnavah želja bolnikov po sodelovanju podobna. Telekonzultacije so priročna alternativa osebne obravnave z vidika bolnikov, s katero so bolniki zelo zadovoljni. Telemedicina lahko poveča produktivnost in zadovoljstvo zdravnika. Prihrani čas in je stroškovno učinkovita. Olajša dostop do zdravstvene oskrbe mnogim bolnikom. Skrajšuje čakalne vrste. Res je, da taka obravnava ne more nadomestiti obravnave vseh bolnikov z glavobolom v živo, zlasti tistih z akutnimi glavoboli, kjer še ni jasno, ali gre za primarni oziroma sekundarni glavobol, ne glede na to pa zadovoljstvo pacientov z migreno in želja po nadaljnji uporabi telemedicine pri njihovi obravnavi jasno kaže pot naše prihodnje usmeritve.

Telemedicinska obravnava pomeni za nas klinike in naše paciente nove perspektive in spreminja paradigmo zdravljenja migrene v luči novih bioloških zdravil tako za akutno kot preventivno zdravljenje.

## 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. Vos T, Abajobir AA, Abate KH, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. 2017;390 (10100):1211–59.
3. Noutsios CD, Boisvert-Plante V, Perez J, et al. Telemedicine applications for the evaluation of patients with non-acute headache: a narrative review. *J Pain Research* 2021;14 1533–42.
4. 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.
5. Došenović Bonča P, Lotrič Dolinar A, Žvan B. Stroški izgub produktivnosti zaradi migrene v Sloveniji: analiza stroškov absentizma in prezentizma na podlagi podatkov iz administrativnega vira in ankete. V: Žvan B, Zaletel M, Zupan, eds. *Migrena 2020 [Elektronski vir]*. Ljubljana: MŽB, 2020: 59–66.
6. Clausen TC, Greve NK, Müller KI, Kristoffersen ES, Schytz HW. Telemedicine in headache care: A systematic review. *Cephalalgia*. 2022; 42(13): 1397–408.
7. Rosellini I, Vianello M, Ghazaryan A, et al. Virtual visits for chronic neurologic disorders during COVID-19 pandemic. *Neurol Sci*. 2021: 1–4.
8. Muller KI, Alstadhaug KB and Bekkelund SI. Headache patients' satisfaction with telemedicine: a 12-month follow-up randomized non-inferiority trial. *Eur JNeurol*. 2017; 24: 807–15.
9. Caponnetto V, Ornello R, De Matteis E, et al. The COVID-19 Pandemic as an Opportunity to Improve Health Care Through a Nurse-Coordinated Multidisciplinary Model in a Headache Specialist Center: The Implementation of a Telemedicine Protocol. *Telem J E-health*. 2021; 28(7): 1016–22.
10. Muller KI, Alstadhaug KB and Bekkelund SI. A randomized trial of telemedicine efficacy and safety for nonacute headaches. *Neurology*. 2017; 89: 153–62.



# POSODOBLJENE SMERNICE EVROPSKEGA ZDRUŽENJA ZA GLAVOBOL (EHF) 2022 ZA PREVENTIVNO ZDRAVLJENJE MIGRENE

## EUROPEAN HEADACHE FEDERATION (EHF) 2022 UPDATED GUIDELINES FOR THE PREVENTIVE TREATMENT OF MIGRAINE

*Marija Šoštarič Podlesnik*

### POVZETEK

Prve smernice za uporabo monoklonskih protiteles s tarčnim delovanjem na molekulo CGRP (calcitonin gene-related peptide) v preprečevanju migrene je objavilo Evropsko združenje za glavobol (EHF – European Headache Federation) leta 2019. Dodatne randomizirane kontrolirane raziskave ter podatki iz realnega sveta so razširili vedenje in dokaze, zato je v letu 2022 EHF izdalo nadgradnjo prej objavljenih smernic.

Dokazi za uporabo vseh monoklonskih protiteles (erenumab, fremanezumab, galkanezumab in eptinezumab) v zdravljenju epizodne in kronične migrene imajo zmerno oziroma močno jakost, zato je bilo mogoče izdati nove/nadgrajene smernice. Za številna druga klinična vprašanja s tega področja pa ni bilo dovolj z dokazi podprtih mnenj, na katerih bi lahko temeljile smernice. V teh primerih je strokovna skupina na osnovi izsledkov RCT, praktičnih izkušenj ter podatkov iz realnega sveta oblikovala klinična priporočila.

Monoklonska protitelesa s tarčnim delovanjem na pot CGRP so priporočena za preventivno zdravljenje migrene in tudi ob dolgotrajni uporabi kažejo učinkovitost ter varnost.

**Ključne besede:** calcitonin gene-related pot, klinične smernice, monoklonska protitelesa, preventiva

### SUMMARY

The first guidelines for the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene-related peptide (CGRP) molecule in migraine prophylaxis were published by the European Headache Federation (EHF) in 2019. Additional randomized controlled trials (RCTs) and real-world data have added to the knowledge and evidence, and an update to the previously published guidelines was published by the EHF in 2022.

The evidence for the use of all monoclonal antibodies (erenumab, fremanezumab, galkanezumab, and eptinezumab) in the treatment of episodic and chronic migraine is moderate and strong, respectively, which has enabled the publication of the new/improved guidelines. However, for many other

clinical issues in this area, there were insufficient evidence-based opinions on which to base the guidelines. In these cases, the expert group made clinical recommendations based on the results of RCTs, practical experience, and real-world data.

Monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway are recommended for the prophylactic treatment of migraine and show efficacy and safety even with long-term use.

**Keywords:** calcitonin gene-related pathway, clinical guidelines, monoclonal antibodies, prevention

## UVOD

Preventivno zdravljenje migren se je po uvedbi monoklonskih protiteles s tarčnim delovanjem na calcitonin gene-related peptide ali receptor CGRP (skupaj jih imenujemo CGRP mAbs) močno spremenilo. Te molekule so nov razred zdravil, ki so bila specifično razvita za preventivno zdravljenje migren. Leta 2019 je EHF izdalo prve smernice za uporabo CGRP mAbs v preventivi migren pri odraslih (1), leta 2022 pa so se po objavi randomiziranih kontroliranih študij ter podatkov iz realnega sveta odločili te smernice nadgraditi.

## Metode

EHF je ustanovilo delovno skupino, za katero je izbralo člane – zdravnike specialiste z dodatnimi znanji s področja migrene ter farmakologa s poznavanjem terapije migrene.

Smernice so oblikovali in razdelili v dva dela:

- **Z dokazi podprta priporočila/smernice.**
- Ob pomanjkanju dokazov pri določenih kliničnih vprašanjih pa so nastala **priporočila strokovne skupine.**

Oba dela priprave novih priporočil sta temeljila najprej na predhodnih smernicah in priporočilih, z dodatnimi dokazi pa so nato usklajevali nova priporočila.

Oblikovanje smernic je temeljilo na sistematičnem pregledu literature, in sicer na osnovi priporočil PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis) (2, 3).

## **Priprava z dokazi podprtih priporočil**

Z dokazi podprta priporočila so pripravili na osnovi sistema GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation), ki je metoda izbora pri oblikovanju priporočil (4).

## **Priprava strokovnih mnenj**

Priprava strokovnih mnenj temelji najprej na presoji kliničnih vprašanj iz smernic 2019 ter pripravi odgovorov na nova vprašanja. To so izvedli prek spletnega vprašalnika, ki so ga izpolnjevali člani strokovne skupine. Za odgovore na ta klinična vprašanja niso mogli uporabiti sistema GRADE, zato so priporočila nastala na osnovi mnenj izbranih članov strokovne skupine. Za oblikovanje končnega mnenja strokovnjakov je bilo potrebno vsaj 70-odstotno strinjanje po posameznih vprašanjih.

## **Dokončna potrditev dokumenta**

Dokončna potrditev dokumenta je bila možna po usklajevanju mnenj članov strokovne skupine, tako da se je dokončno mnenje zapisalo, ko so se vsi uskladili glede posameznih vprašanj.

## **Z DOKAZI PODPRTA PRIPOROČILA**

Izbrana so bila tri vprašanja PICO. Faze II in faze III RCT (Randomized Controlled Studies) so primerjale katerikoli CGRP mAb s placebom. Upoštevani so bili registrirani odmerki mAb in 23 študij je bilo primernih za obravnavo vprašanj PICO (5–27).

## **Vprašanja PICO (Population, Intervention, Comparison, Outcome)**

### ***1. Je profilaktično zdravljenje epizodne migrene s CGRP mAb v primerjavi s placebom učinkovito in varno?***

Pri posameznikih z epizodno migreno se v preventivi priporočajo erenumab, fremanezumab, galkanezumab in eptinezumab.

Kvaliteta dokazov: zmerna do visoka

Moč dokazov: velika

*Za odgovor na to vprašanje so pregledali 15 ustreznih študij, ki zagotavljajo zmerno do visoko raven kvalitete dokazov. Vsa preučevana mAb so pokazala*

*pomembno učinkovitost na korist zdravljenja, brez pomembnih varnostnih signalov.*

## **2. Je profilaktično zdravljenje kronične migrene s CGRP mAb v primerjavi s placebom učinkovito in varno?**

Pri posameznikih s kronično migreno se v preventivi priporočajo erenumab, fremanezumab, galkanezumab in eptinezumab.

Kvaliteta dokazov: zmerna do visoka

Moč dokazov: velika

*Za odgovor na to vprašanje so pregledali 10 ustreznih študij, ki zagotavljajo zmerno do visoko raven kvalitete dokazov brez pomembnih varnostnih signalov.*

## **3. Je profilaktično zdravljenje migrene s CGRP mAb v primerjavi z drugimi profilaktičnimi zdravilji učinkovitejše in/ali bolj tolerabilno?**

Pri posameznikih z epizodno ali kronično migreno v preventivi priporočamo erenumab v primerjavi s topiramatom.

Kvaliteta dokazov: nizka

Moč dokazov: velika

*Samo ena RCT je primerjala CGRP mAb z drugim profilaktičnim zdravilom, in sicer je bil erenumab (70 oziroma 140 mg/mesec) primerjan s topiramatom (50–100 mg/dan). Primarni cilj je bil ugotoviti stopnjo prekinitve zdravljenja zaradi stranskih učinkov, sekundarni cilj pa vsaj 50-odstotno ugoden odziv na zmanjšanje mesečnih migrenskih dni (MMD). Ta študija je bila izvedena le v Nemčiji.*

*V 24-tedenskem opazovalnem obdobju je bilo doseženo večje zmanjšanje MMD v skupini z erenumabom kot topiramatom. Več kot 50-odstotno zmanjšanje MMD je bilo z erenumabom pri 55,4 % opazovanih, v skupini s topiramatom pa 31,2 %, kar je bilo klinično signifikantno. Zaradi stranskih učinkov je v skupini z erenumabom prekinilo zdravljenje 10,6 % opazovanih, v skupini s topiramatom pa 38,9 % opazovanih, kar je bilo prav tako klinično signifikantno.*

## **STROKOVNA MNENJA**

### **1. Kdaj naj se pri posameznikih z migreno uvaja zdravljenje z mAb?**

Pri migrenikih, ki potrebujejo profilaktično zdravljenje, se kot prvi izbor svetuje CGRP mAb.



*Klinični dokazi:*

*Prejšnje smernice EHF so svetovale uvedbo CGRP mAb kot tretjo linijo zdravljenja kronične migrene, in sicer pri migrenikih, kjer ni bilo ugodnega odziva, kjer je bilo prisotno pomanjkanje tolerance ali compliance pri vsaj dveh kategorijah predhodnih nespecifično delujočih profilaktičnih zdravil (1). V fazi II in fazi III študij CGRP mAb je bilo 46,3 % posameznikov z migreno naivnih oziroma brez predhodne anamneze neuspeha drugih zdravil (7–10, 16–20, 24, 26).*

*Po objavi smernic 2019 so postala v Evropi razpoložljiva CGRP mAb in podatki iz realnega sveta potrjujejo učinkovitost teh zdravil izven RCT (28–31). Tolerabilnost in varnost sta bili odlični, aderenza na zdravljenje pa pomembno boljša v primerjavi z oralnimi zdravili (32–34).*

*Razlogi za uvajanje CGRP mAb v prvi liniji so:*

- Stranski učinki so bili vzrok prekinitve terapije pri migrenikih zlasti pri uporabi amitriptilina, valproata in topiramata (34).*
- CGRP mAb odlikujeta poleg izrazito boljšega profila stranskih učinkov tudi visoka učinkovitost ter enostavnost uporabe. To jih uvršča v terapijo prve linije (35).*
- CGRP mAb so tudi zaradi ugodnega varnostnega profila primerni za bolnike, ki so polimorbidni in imajo v redni terapiji več drugih zdravil.*
- Ni razlogov, da bi se zdravljenje s CGRP mAb odlagalo. Nevrolog oziroma specialist za migreno mora individualno presoditi bolnikovo stanje, pridružene bolezni, razloge in preference, ali naj se CGRP mAb uporabijo v prvi liniji zdravljenja migrene.*

## **2. Kako se odločati glede druge profilaktične terapije migrene pri tistih posameznikih, ki prejemajo CGRP mAb?**

Pri posameznikih z epizodno ali kronično migreno ni dovolj dokazov za sočasno kombinacijsko uporabo drugih preventivnih zdravil poleg CGRP mAb, ker tudi ni dokazov, da bi imela kombinirana terapija boljši učinek.

*Klinični dokazi:*

*Dokazi glede zdravljenja migrenikov z drugimi oralnimi zdravili skupaj s CGRP mAb so šibki. Odločitve so lahko pri posameznih bolnikih, ki so že prejeli pomanjkljivo učinkovita oralna preventivna zdravila in ta niso povzročala pomembnih stranskih učinkov, zelo individualne. V teh primerih se lahko lečeči nevrolog odloči za kombinacijo preventivnega zdravljenja. Ta odločitev se lahko sprejme v poznejši fazi zdravljenja migrene, ko se ne doseže zadovoljiv učinek le z enim profilaktičnim zdravilom.*

*Splošno načelo govori v prid monoterapiji. Iz razpoložljivih študij in izkušenj ni močnih dokazov v podporo uporabe kombinacijske profilaktične terapije.*

*Kombinacijsko profilaktično zdravljenje bi lahko bilo koristno predvsem pri migrenikih, kjer CGRP mAb dosežejo 50-odstotni odziv, še vedno pa ostaja pojav rezidualnih migrenskih in glavobolnih dni (36). Končna odločitev se prepušča individualni presoji lečečega nevrologa.*

### **3. Kdaj naj se pri pacientih s CGRP mAb najprej ocenjuje učinek terapije?**

Pri posameznikih z epizodno ali kronično migreno, ki so na novo začeli terapijo s CGRP mAb, se svetuje preverjanje učinkovitosti najprej po treh mesecih.

*Klinični dokazi:*

*Zdravljenje se lahko prekine, če je neuspešno. Iz RCT in opazovalnih študij je znano, da je delovanje CGRP mAb hitro, zato se lahko učinek pojavi znotraj prvih dni oziroma 1 tedna po uvedbi (30, 37–45).*

*Podatki RCT in iz realnega sveta kažejo, da se lahko z nadaljnjo uporabo CGRP mAb poveča učinkovitost zdravljenja tudi pozneje (30, 44–47). Po treh mesecih je mogoče relevantno ocenjevati odziv na zdravljenje pri večini migrenikov (30, 44–46, 48). Pri nekaterih se lahko učinek pojavi šele pozneje, zato se lahko optimalno delovanje CGRP mAb ocenjuje tudi po dodatnih treh mesecih, to pomeni po skupno šestih mesecih od uvedbe CGRP mAb.*

### **4. Kdaj naj se zdravljenje z mAb pri migrenikih prekine?**

Pri posameznikih z epizodno ali kronično migreno se svetuje prekinitve zdravljenja s CGRP mAb po 12–18 mesecih kontinuirane terapije. Če je treba, naj se zdravljenje nadaljuje, kolikor se zdi potrebno. Pri tistih, kjer smo prekinili zdravljenje, se svetuje ponovna uvedba, če se po ukinitvi terapije migrena pomembno poslabša.

*Klinični dokazi:*

*CGRP mAb so zaradi odlične tolerabilnosti primernejši za dolgoročno uporabo. Za zdaj ni študij, iz katerih bi lahko pridobili dokaze glede optimalnega trajanja terapije CGRP mAb. Zelo verjetno ne obstaja posplošeno navdilo o trajanju terapije. Potrebna je presoja od primera do primera.*

### **5. Ali naj se posameznikom z migreno in pretirano uporabo analgetikov in triptanov ponudi zdravljenje s CGRP mAb?**

Pri posameznikih z migreno in pretirano uporabo protibolečinskih zdravil se svetuje uvedba CGRP mAb.

*Klinični dokazi:*

*Vse RCT s področja kronične migrene so vključevale tudi posameznike z migreno in prekomerno uporabo protibolečinskih in protimigrenskih zdravil (11, 15, 18, 20, 21). Učinkovitost vseh štirih CGRP mAb je bila neodvisna od tega, ali je bolnik pretirano uporabljal zdravila ali ne (49–51).*

*Ni dokazov, ali bi bil učinek CGRP mAb drugačen ob predhodni detoksifikaciji ali ne.*

*Poleg RCT tudi podatki iz realnega sveta za posameznike s pretirano uporabo analgetikov kažejo na visoko učinkovitost CGRP mAb, četudi brez predhodno izvedene detoksifikacije (28, 52); prav tako odziv na CGRP mAb ni odvisen od detoksifikacije (53, 54).*

*Potrebne so dodatne študije glede ocene učinka terapije CGRP mAb pred ukinitvijo akutnih zdravil ali po tem. Dodatno je treba raziskati, ali je neodzivnost na CGRP mAb pri določenih posameznikih lahko povezana s predhodno detoksifikacijo oziroma ali bi ta lahko vplivala na boljši učinek, če bi bila opravljena pred uvedbo CGRP mAb.*

## **6. Ali je pri posameznikih z migreno, ki niso odzivni na enega od mAb, smiselno poskusiti z drugim mAb?**

Pri posameznikih z migreno in nezadostnim odzivom na enega od CGRP mAb, ni dovolj dokazov, da bi zanesljivo bil drugi mAb učinkovitejši, je pa to mogoče.

*Klinični dokazi:*

*Vsi CGRP mAb so učinkoviti in imajo odlično tolerabilnost. Če pa se izkaže, da je določen stranski pojav specifično povezan z določenim CGRP mAb, kot na primer zaprtje pri uporabi erenumaba (55), je na osnovi kliničnih izkušenj smiselna menjava za drug CGRP mAb.*

*Odločanje o morebitni menjavi CGRP mAb lahko temelji na različnem načinu delovanja (na ligand ali receptor CGRP), različnem časovnem intervalu apliciranja (mesečno ali na tri mesece) ali morebiti tudi glede na način aplikacije (subkutano ali intravensko). Eptinezumab, ki se edini aplicira intravensko, s farmakološkega vidika doseže maksimalne serumske koncentracije v nekaj minutah (56), kot je to tudi v primeru gepantov, vsekakor pa veliko hitreje kot pri drugih CGRP mAb.*

*Do zdaj ni razpoložljivih RCT, ki bi ponujale dokaze, ali menjava CGRP mAb pri neodzivnih migrenikih lahko zagotavlja boljši učinek. Nekaj opazovalnih študij ponuja podporne podatke v tej smeri (57, 58), ki pa jih ne moremo vrednotiti kot relevantne, da bi dali podporno mnenje k menjavi različnih CGRP mAb. Sicer pa*

najdemo že veljavne uspešne strategije menjav med zdravili v istih terapevtskih indikacijah, kot je to tudi znano pri triptanih.

Ob vseh zabeleženih posrednih dokazih so se strokovnjaki opredelili, da gre na tem področju za pomanjkanje znanstvenih dokazov, vendar je lahko menjava CGRP mAb določena boljša terapevtska izbira pri slabše odzivnih ali neodzivnih migrenikih. Potrebne so dodatne raziskave.

## **7. Pri katerih bolnikih z migreno je potrebna previdnost pri uvajanju mAb?**

Uporaba CGRP mAb se odsvetuje pri nosečnicah in doječih ženskah. Previdnost se svetuje pri posameznikih, če je znana prisotnost žilne bolezni, dejavnikov tveganja za žilne bolezni in Raynaudov fenomen. Previdnost pri uporabi erenumaba se svetuje pri migrenikih, ki imajo anamnezo hude obstipacije.

*Klinični dokazi:*

*Noseče in doječe ženske so bile izključene iz študij, ni nobenih jasnih informacij glede vpliva CGRP mAb na fetus. Iz realnega sveta iz nekaj naključnih dogodkov nosečnosti ob kratkotrajni izpostavljenosti erenumabu, fremanezumabu in galkanezumabu ni bilo pomembnih varnostnih signalov (59). Erenumab znano prehaja placento, zato je potrebna previdnost (60). CGRP mAb imajo pomembno vlogo v regulaciji uteroplacentalne cirkulacije – raven je povišana med fiziološko nosečnostjo in znižana v preeklampsiji (61). Tudi enomesečni razpolovni čas CGRP mAb pomeni, da je potrebnih šest mesecev, da se zdravilo popolnoma odstrani iz obtoka (56).*

*Izpostavljena je bila vaskularna varnost, saj je CGRP eden izmed zelo potentnih vazodilatatorjev pri živalih in ljudeh ter je ravno prek CGRP vodena vazodilatacija rešilni mehanizem v možganih, kot tudi srčna ishemijska (62–64).*

*Najdemo eksperimentalne dokaze, da blokada poti CGRP z majhno molekulo antagonistu CGRP lahko poslabša ishemično možgansko kap (65).*

*Rezultati RCT pri daljšem opazovanju niso pokazali potencialnega tveganja, vendar je potrebna previdnost, saj so bili bolniki z večjim vaskularnim tveganjem iz študij izločeni (66).*

*V realnem svetu do zdaj ni dokazov, da bi uporaba CGRP mAb povzročala pomembne vaskularne neželene dogodke, vendar, kot že poudarjeno, migreniki v študijah so imeli majhno vaskularno tveganje.*

*Retrospektivna postmarketinška analiza je pri spontanah poročanih primerih pokazala morebitno povezavo uporabe erenumaba in zvišanja krvnega tlaka (67), kar je vodilo do novega navodila glede uporabe erenumaba.*

Strokovna skupina je predlagala previdnost uporabe CGRP mAb pri posameznikih z anamnezo Raynaudovega fenomena, ker so nekatera poročila pri uporabi CGRP mAb kazala na povezavo s pojavom tega fenomena (68–70).

Zaprtje je lahko povezano s CGRP mAb zaradi potencialne inhibicije gastrointestinalne motilitete, kar regulira CGRP (71, 72). Zaprtje se je kot pogost stranski pojav pokazalo pri uporabi galkanezumaba in predvsem erenumaba, kar je znano iz podatkov realnega sveta. Večina primerov ni bilo tako močno izraženih, da bi ta stranski pojav vodil tudi do prekinitve zdravljenja.

Najdemo poročilo o primeru paralitičnega ileusa pri bolniku z znano anamnezo zaprtja, ki je imel abdominalno operacijo iz drugih vzrokov in bil hkrati na terapiji z erenumabom (73).

## ZAKLJUČEK IN SPOROČILO ZA DOMOV

Razpoložljivi podatki potrjujejo učinkovitost in varnost monoklonalnih protiteles s tarčnim delovanjem na pot CGRP v preprečevanju zdravljenja epizodne in kronične migrene, kar velja tudi za dolgotrajnejše zdravljenje. Manjkajo objektivni biomarkerji, ki bi lahko omogočili predvidljivo odzivnost na zdravljenje. RCT in podatki iz realnega sveta omogočajo bolj optimalne odločitve glede individualnih pristopov k zdravljenju, tako glede trajanja, kombiniranja z drugimi terapijami kot tudi vplivanja na varno izbiro in uporabo CGRP mAb.

## LITERATURA

1. Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, et al. (2019) 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* 20(1): 6.
2. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009; 339: b2535.
3. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for report ing systematic reviews. *BMJ*. 2021; 372: n71.
4. The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) system. [Citirano 15. feb 2023] Dosegljivo na: <http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/handbook.html>.
5. Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, Kudrow D, Lanteri-Minet M, Osipova V et al. ARISE: a phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia*. 2018; 38(6): 1026–37.
6. Mulleners WM, Kim BK, Lainez MJA, et al. Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol*. 2020; 19(10): 814–25.
7. Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, 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.

8. Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, et al. (2018) Evaluation of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2018; 75(9): 1080–8.
9. Ferrari MD, Diener HC, Ning X, et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet.* 2019; 394(10203): 1030–40.
10. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, et al. Effect of Fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2018; 319(19): 1999–2008.
11. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N Engl J Med.* 2017; 377(22): 2113–22.
12. Reuter U, Ehrlich M, Gendolla A, et al. Erenumab versus topiramate for the prevention of migraine - a randomised, double-blind, active-controlled phase 4 trial. *Cephalalgia.* 2022; 42(2): 108–18.
13. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, et al. (2018) Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet.* 2018; 392(10161): 2280–7.
14. Sun H, Dodick DW, Silberstein S, et al. Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2016; 15(4): 382–90.
15. Bigal ME, Edvinsson L, Rapoport AM, et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of chronic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol.* 2015; 14(11): 1091–100.
16. Bigal ME, Dodick DW, Rapoport AM, et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of high-frequency episodic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol.* 2015; 14(11): 1081–90.
17. Tepper S, Ashina M, Reuter U, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2017; 16(6): 425–34.
18. Dodick DW, Lipton RB, Silberstein S, et al. Eptinezumab for prevention of chronic migraine: a randomized phase 2b clinical trial. *Cephalalgia.* 2019; 39(9): 1075–85.
19. Ashina M, Saper J, Cady R, et al. Eptinezumab in episodic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). *Cephalalgia.* 2020; 40(3):241–54.
20. Lipton RB, Goadsby PJ, Smith J, et al. Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2. *Neurology.* 2020; 94(13): e1365–e77.
21. Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, et al. Galcanezumab in chronic migraine: the randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology.* 2018; 91(24): e2211–e21.
22. Goadsby PJ, Reuter U, Hallstrom Y, et al. A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med.* 2017; 377(22): 2123–32.
23. Sakai F, Takeshima T, Tatsuoka Y, et al. A randomized phase 2 study of erenumab for the prevention of episodic migraine in Japanese adults. *Headache.* 2019; 59(10): 1731–42.
24. Wang SJ, Roxas AA Jr, Saravia B, et al. Randomised, controlled trial of erenumab for the prevention of episodic migraine in patients from Asia, the Middle East, and Latin America: the EMPOWER study. *Cephalalgia.* 2021; 41(13): 1285–97.
25. Sakai F, Suzuki N, Kim BK, et al. Efficacy and safety of fremanezumab for chronic migraine prevention: multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallelgroup trial in Japanese and Korean patients. *Headache.* 2021; 61(7): 1092–101.

26. Sakai F, Suzuki N, Kim BK, et al. Efficacy and safety of fremanezumab for episodic migraine prevention: multi center, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial in Japanese and Korean patients. *Headache*. 2021; 61(7): 1102–11.
27. Takeshima T, Sakai F, Hirata K, et al. Erenumab treatment for migraine prevention in Japanese patients: efficacy and safety results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache*. 2021; 61(6): 927–35.
28. Caronna E, Gallardo VJ, Alpuente A, et al. Anti-CGRP monoclonal antibodies in chronic migraine with medication overuse: real-life effectiveness and predictors of response at 6 months. *J Headache Pain*. 2021; 22(1): 120.
29. McAllister P, Lamerato L, Krasenbaum LJ, et al. Real-world impact of fremanezumab on migraine symptoms and resource utilization in the United States. *J Headache Pain*. 2021; 22(1): 156.
30. Ornello R, Casalena A, Frattale I, et al. Real-life data on the efficacy and safety of erenumab in the Abruzzo region, central Italy. *J Headache Pain*. 2020; 21(1): 32.
31. Straube A, Stude P, Gaul C, et al. Real-world evidence data on the monoclonal antibody erenumab in migraine prevention: perspectives of treating physicians in Germany. *J Headache Pain*. 2021; 22(1): 133.
32. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, et al. Persistence and switching patterns of oral migraine prophylactic medications among patients with chronic migraine: a retrospective claims analysis. *Cephalalgia*. 2017; 37(5): 470–85.
33. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, et al. Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia*. 2015; 35(6): 478–88.
34. Vandervorst F, Van Deun L, Van Dycke A, et al. CGRP monoclonal antibodies in migraine: an efficacy and tolerability comparison with standard prophylactic drugs. *J Headache Pain*. 2021; 22(1): 128.
35. Dapkute A, Vainauskiene J, Ryliskiene K. Patient-reported outcomes of migraine treatment with erenumab: results from a national patient survey. *Neurol Sci*. 2022; 43(5): 3305–12.
36. Ornello R, Baraldi C, Guerzoni S, et al. Comparing the relative and absolute effect of erenumab: is a 50% response enough? Results from the ESTEEM study. *J Headache Pain*. 2022; 23(1): 38.
37. Detke HC, Millen BA, Zhang Q, et al. Rapid onset of effect of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: analysis of the EVOLVE studies. *Headache*. 2020; 60(2): 348–59.
38. Igarashi H, Shibata M, Ozeki A, et al. Early onset and maintenance effect of galcanezumab in Japanese patients with episodic migraine. *J Pain Res*. 2021; 14: 3555–64.
39. Schwedt T, Reuter U, Tepper S, et al. Early onset of efficacy with erenumab in patients with episodic and chronic migraine. *J Headache Pain*. 2018; 19(1): 92.
40. Schwedt TJ, Kuruppu DK, Dong Y, et al. Early onset of effect following galcanezumab treatment in patients with previous preventive medication failures. *J Headache Pain*. 2021; 22(1): 15.
41. Takeshima T, Nakai M, Shibasaki Y, et al. Early onset of efficacy with fremanezumab in patients with episodic and chronic migraine: subanalysis of two phase 2b/3 trials in Japanese and Korean patients. *J Headache Pain*. 2022; 23(1): 24.
42. Winner PK, Spierings ELH, Yeung PP, et al. Early onset of efficacy with fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *Headache*. 2019; 59(10): 1743–52.
43. Lambrou G, Hill B, Murphy M, et al. A prospective real-world analysis of erenumab in refractory chronic migraine. *J Headache Pain*. 2020; 21(1): 61.
44. Russo A, Silvestro M, Scotto di Clemente F, et al. Multidimensional assessment of the effects of erenumab in chronic migraine patients with previous unsuccessful preventive treatments: a comprehensive real-world experience. *J Headache Pain*. 2020; 21(1): 69.



45. Goadsby PJ, Dodick DW, Martinez JM, et al. Onset of efficacy and duration of response of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: a post-hoc analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019; 90(8):939–944
46. McAllister PJ, Turner I, Reuter U, et al. Timing and durability of response to erenumab in patients with episodic migraine. *Headache*. 2021; 61(10): 1553–61.
47. Kuruppu DK, North JM, Kovacic AJ, et al. Onset, maintenance, and cessation of effect of galcanezumab for prevention of migraine: a narrative review of three randomized placebocontrolled trials. *Adv Ther*. 2021; 38(3): 1614–26.
48. Tepper SJ, Lucas S, Ashina M, et al. (2021) Timing and durability of response to erenumab in patients with chronic migraine. *Headache*. 2021; 61(8): 1255–63.
49. Silberstein SD, Cohen JM, Seminerio MJ, et al. The impact of fremanezumab on medication overuse in patients with chronic migraine: subgroup analysis of the HALO CM study. *J Headache Pain*. 2020; 21(1): 114.
50. Dodick DW, Doty EG, Aurora SK, et al. Medication overuse in a subgroup analysis of phase 3 placebocontrolled studies of galcanezumab in the prevention of episodic and chronic migraine. *Cephalalgia*. 2021; 41(3): 340–352.
51. Diener HC, Marmura MJ, Tepper SJ, et al. Efficacy, tolerability, and safety of eptinezumab in patients with a dual diagnosis of chronic migraine and medication-overuse headache: subgroup analysis of PROMISE-2. *Headache*. 2021; 61(1): 125–36.
52. Ornello R, Casalena A, Frattale I, et al. Conversion from chronic to episodic migraine in patients treated with erenumab: real-life data from an Italian region. *J Headache Pain*. 2020; 21(1): 102.
53. Baraldi C, Castro FL, Cainazzo MM, et al. Predictors of response to erenumab after 12 months of treatment. *Brain Behav*. 2021; 11(8): e2260.
54. Cainazzo MM, Baraldi C, Ferrari A, et al. Erenumab for the preventive treatment of chronic migraine complicated with medication overuse headache: an observational, retrospective, 12-month real-life study. *Neurol Sci*. 2021; 42(10): 4193–202.
55. Pham A, Burch R. A real-world comparison of erenumab and galcanezumab in a tertiary headache center. *Headache*. 2020; 60: 4–5.
56. Al-Hassany L, Goadsby PJ, Danser AHJ, et al. Calcitonin gene-related peptide-targeting drugs for migraine: how pharmacology might inform treatment decisions. *Lancet Neurol*. 2022; 21(3): 284–94.
57. Overeem LH, Peikert A, Hofacker MD, et al. (2022) Effect of antibody switch in non-responders to a CGRP receptor antibody treatment in migraine: a multi-center retrospective cohort study. *Cephalalgia*. 2022; 42: 291–301.
58. Patier Ruiz I, Sanchez-Rubio Ferrandez J, Carcamo Fonfria A, et al. Early experiences in switching between monoclonal antibodies in patients with nonresponsive migraine in Spain: a case series. *Eur Neurol*. 2022; 85: 132–5.
59. Nosedà R, Bedussi F, Gobbi C, et al. Safety profile of erenumab, galcanezumab and fremanezumab in pregnancy and lactation: analysis of the WHO pharmacovigilance database. *Cephalalgia*. 2021; 41(7): 789–98.
60. Bussiere JL, Davies R, Dean C, et al. Non clinical safety evaluation of erenumab, a CGRP receptor inhibitor for the prevention of migraine. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2019; 106: 224–38.
61. Yadav S, Yadav YS, Goel MM, et al. Calcitonin gene- and parathyroid hormone-related peptides in normotensive and preeclamptic pregnancies: a nested case-control study. *Arch Gynecol Obstet*. 2014; 290(5): 897–903.
62. Favoni V, Giani L, Al-Hassany L, et al. CGRP and migraine from a cardiovascular point of view: what do we expect from blocking CGRP? *J Headache Pain*. 2019; 20(1): 27.
63. MaassenVanDenBrink A, Meijer J, Villalon CM, et al. Wiping out CGRP: potential cardiovascular risks. *Trends Pharmacol Sci*. 2016; 37(9): 779–88.
64. Russell FA, King R, Smillie SJ, et al. Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*. 2014; 94(4): 1099–142.



65. Mulder IA, Li M, de Vries T, Qin T, et al. (2020) Anti -migraine calcitonin gene -related peptide receptor antagonists worsen cerebral ischemic outcome in mice. *Ann Neurol.* 2020; 88(4): 771–84.
66. Ashina M, Goadsby PJ, Reuter U, F 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): 1716–25.
67. Saely S, Croteau D, Jawidzik L, et al. Hypertension: a new safety risk for patients treated with erenumab. *Headache.* 2021; 61(1): 202–8.
68. Breen ID, Brumfjel CM, Patel MH, et al. Evaluation of the safety of calcitonin gene -related peptide antagonists for migraine treatment among adults with Raynaud phenomenon. *JAMA Netw Open.* 2021; 4(4):e217934
69. Evans RW. Raynaud's phenomenon associated with calcitonin gene -related peptide monoclonal antibody antagonists. *Headache.* 2019; 59(8): 1360–64.
70. Manickam AH, Buture A, Tomkins E. Raynaud's phenomenon secondary to erenumab in a patient with chronic migraine. *Clin Case Rep.* 2021; 9(8):e04625
71. Haanes KA, Edvinsson L, Sams A. Understanding side -effects of anti -CGRP and anti -CGRP receptor antibodies. *J Headache Pain.* 2020; 21(1): 26.
72. Holzer P, Holzer-Petsche U. Constipation caused by anti -calcitonin gene -related peptide migraine therapeutics explained by antagonism of calcitonin gene -related Peptide's motor -stimulating and prosecretory function in the intestine. *Front Physiol.* 2021; 12: 820006.
73. Frattale I, Ornello R, Pistoia F, et al. Paralytic ileus after planned abdominal surgery in a patient on treatment with erenumab. *Intern Emerg Med.* 2021; 16(1): 227–8.





## PREDLOG ALGORITMA ZA ZDRAVLJENJE MIGRENSKIH EPIZOD

### PROPOSAL FOR AN ALGORITHM FOR THE TREATMENT OF MIGRAINE EPISODES

*Marjan Zaletel, Bojana Žvan, Matija Zupan,  
Gorazd Požlep, Jožef Magdič, Marija Šošтариč-Podlesnik,  
Borna Vudrag, Matjaž Popit*

#### POVZETEK

Migrenska epizoda z glavobolom je osnovni vir onesposobljenosti za bolnika z migreno, zato je pomembna čim prejšnja prekinitev nespecifičnih in specifičnih analgetikov brez dodatnih neželenih učinkov. Zdravljenje migrenske epizode je individualizirano glede na intenzivnost epizod in spremljajočih sopojavov. Način izbora analgetika z razslojevanjem se je izkazal kot najprijaznejši za dosego optimalnega učinka. Enostavni analgetiki in nesteroidni antirevmatiki (NSAR) so zdravila prvega izbora za blage migrenske epizode, triptani, gepanti in ditani pa so zdravila prvega izbora za zmerne in hude migrenske epizode. Kombinacijo triptana in NSAR lahko uporabimo kot drugo izbiro za slabo odzivne ali neodzivne migrenske epizode. V ta namen predlagamo algoritem za akutno zdravljenje migrene.

**Ključne besede:** algoritem, akutno zdravljenje, migrenska epizoda, pristop z razslojevanjem

#### SUMMARY

A migraine episode with a headache is the main source of disability for a migraine patient. Therefore, it is important to stop it as soon as possible using non-specific or specific analgesics without additional adverse events. The treatment of a migraine episode is individualized according to the intensity of the migraine episode and accompanying phenomena. The selection of analgesic by stratification has proven to be the most suitable method for achieving an optimal effect. Simple analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the first choice for mild migraine episodes. Triptans, gepants and ditans are the first choice for moderate to severe migraine episodes. A combination of a triptan and an NSAID can be used as a second choice for poorly responsive or unresponsive migraine episodes. For this purpose, we propose an algorithm for the acute treatment of migraine.

**Keywords:** migraine episode, acute treatment, stratification approach, algorithm

## UVOD

Migrena je živčno-žilna motnja, ki prizadene znaten delež populacije. Pogostost je večja pri ženskah kot pri moških in se spreminja s starostjo. Povzroča pomembno onesposobljenost, absentizem in prezentizem. Povezana je z znatnim ekonomskim bremenom, predvsem v povezavi s prezentizmom. Poteka lahko v obliki epizodne in kronične migrene. Pri epizodni migreni ločimo migrenske epizode, ki so sestavljene iz posameznih faz, in sicer prodromalne faze, avre (ne nujno prisotne), faze glavobola in postdromalne faze. Kronična migrena poteka v obliki perzistentnega glavobola, pri katerem imajo nekateri glavoboli značilnosti migrene, drugi pa tenzijskega glavobola. Migrenska epizoda, predvsem faza glavobola, najpomembneje prispeva k onesposobljenosti, zato je pomembno, da čim prej prekinemo migrenski glavobol in zmanjšamo onesposobljenost. Tako kot pri profilaktičnem zdravljenju so tudi pri zdravljenju migrenske epizode (abortivna terapija) pomembni nefarmakološki ukrepi.

## EPIDEMIOLOGIJA

Migrena je ena od najpogostejših in onesposablajočih medicinskih motenj na svetu. Svetovna zdravstvena organizacija uvršča migreno kot tretjo najpogostejšo bolezen in drugo najpogostejšo nevrološko obolenje, ki onesposablja. Analiza let, preživetih z invalidnostjo (angl. »years lived with disability«, YLD), je pokazala, da je breme migrene na tretjem mestu za bolečino v križu in depresivno motnjo (1). Pri obeh spolih v starostnem obdobju od 15 do 49 let zaseda migrena prvo mesto, torej pred bolečino v križu. V starostnem obdobju od 15 do 49 let je migrena pri ženskem spolu na drugem mestu, takoj za ginekološkimi boleznimi. Analiza DALY (angl. »disability-adjusted life years«) je pokazala, da je migrena v starostni skupini od 10 do 24 let na drugem mestu globalnega bremena bolezni, v starostni skupini od 25 do 49 let pa na petem mestu (2).

## KLINIČNA SLIKA EPIZODNE MIGRENE

Migrenska epizoda je osnovna klinična značilnost migrene. Popolno razvito migrensko epizodo sestavljajo štiri faze: prodromalna ali premonitorna faza, avra, faza glavobola in postdromalna faza. Prodromalna faza se pojavi en do dva dneva pred glavobolom. Simptomi so nespecifični, mednje pa spadajo motnje razpoloženja, hranjenja, mikcije in spanja. Avra traja od 5 do 60 minut in se manifestira z različnimi lokalizirajočimi simptomi, ki so lahko vidni, motorični, somatosenzorični in kognitivni. Tipična avra je vidna avra v obliki žarečih skotomov, ki imajo lahko obliko fortifikacijskega spektra in drugih bleščečih skotomov. Avra je kompleksna, če se pojavi več žariščnih nevroloških simptomov sočasno, npr. hemiparestezije s parezo in afazijo. Migrenski glavobol traja od 4 do 72 ur in se pojavi neposredno po avri ali

prostem intervalu, ki je praviloma krajši od ene ure. Glavobol je najbolj tipičen in hkrati onesposablajoči simptom migrene. Tipični migrenski glavobol je enostranski, redkeje obojestranski. V praksi je najpogostejši začetek bolečine enostranski, nato se sekundarno generalizira. Praviloma glavobol spremljajo motnje avtonomnega živčevja: zmanjšan apetit, netoleranca vonjav, slabost in bruhanje, konstipacija ali diareja. Preobčutljivost za svetlobo in zvok sta običajna sopojava. Obdobje po glavobolu po navadi traja do 24 ur. Večina bolnikov se v tem obdobju počuti izčrpane, utrujene in slabo razpoložene. Migrena, ki je sestavljena le iz migrenskih epizod, je epizodna migrena. Med epizodami je lahko bolnik brez težav ali pa so težave nespecifične.

## **PATOFIZIOLOGIJA**

Mehanizmi nastanka migrenske epizode niso povsem jasni. Omenjajo več patofizioloških procesov, kot so nevrogeno vnetje, razširjajoča se depresija možganske skorje in centralna senzitivizacija. V središču omenjenih procesov je aktivacija trigeminocervikalnega kompleksa (TCK), ki je lokaliziran v spodnjem delu možganskega debla in zgornjih segmentih hrbtenjače. TCK sprejema nociceptivne informacije iz periferije po nitju trigeminalnega živca in prvih treh vratnih korenin. Za nastanek migrene je pomembna povratna povezava TCK z možganskim žiljem v predelu možganskih ovojnica s središčem za moduliranje bolečine v zgornjem delu možganskega debla, to je periaqueductalno sivino (angl. »periaqueductal gray matter«), PAG. Slednja je povezana s predeli možganov, ki sodelujejo pri obdelavi bolečinskih informacij in tvorijo bolečinsko možgansko omrežje, ki ga imenujemo bolečinski nevromatriks. Ob intenzivni aktivaciji trigeminalnega živca se iz končičev tega živca izločajo substance, ki povzročajo vazodilatacijo arterij v predelu možganskih ovojnica. Gre za retrogradno aktivacijo živčnih končičev. Med substancami, ki povzročajo vazodilatacijo, je tudi neuropeptid v povezavi z genom za calcitonin (angl. »calcitonin gene-related peptide«, CGRP). Posledica je nevrogeno vnetje, ki ponovno draži trigeminusove živčne končiče in poveča aktivacijo TCK, kar povzroči intenzivno nociceptivno aktivnost in glavobol.

Pretirana aktivnost TCK je lahko posledica zmanjšane delovanja PAG in s tem zmanjšane zaviranja TCK. To stanje imenujemo centralna senzitivizacija. Stanje PAG je odvisno od stanja kognitivno-efektivnega sistema, ki ga sestavljajo strukture možganskih omrežij (omrežje privzetega načina delovanja, angl. »default mode network« in poudarjajoče omrežje, angl. »salience network«), med katere spadajo amigdala, precentralni deli možganske skorje, girus cinguli in insula. Te strukture sodelujejo pri čustvenih odzivih in kognitivnih dejavnostih. Ob negativnih stanjih, kot so negativna razpoloženja in misli, je dejavnost amigdale in drugih limbičnih struktur velika in zato zaviranje PAG intenzivno, TCK se senzitivizira oz. postane prekomerno aktiven. To je aktivacija TCK od zgoraj navzdol (angl. »top-down«). Obratno pa senzitivizacija TCK omogoča večjo nociceptivno aktivnost in aktivacijo možganskih struktur od spodaj navzgor (angl. »bottom-up«)

Migrenska avra je povezana z razširjajočo se depresijo možganske skorje (RDS). Gre za električno dogajanje v možganski skorji, ki se prične z valom nevronske hiperekscitabilnosti, ki mu sledi val zmanjšane nevronske aktivnosti oziroma depresije. Za RDS je značilno, da počasi potuje po možganski skorji s hitrostjo 3 mm/min. Običajno se pojavi v zatilnem režnju, zato je migrena povezana z vidno avro.

## **AKUTNO ZDRAVLJENJE MIGRENE**

Najpomembnejši vir onesposobljenosti bolnika z migreno je migrenska epizoda, še posebno faza glavobola. Onesposobljenost je povezana z intenziteto migrenske epizode in njenega trajanja, zato jo je treba čim prej in učinkovito prekiniti. Nepopolno zdravljenje migrenske epizode je povezano z višjo stopnjo onesposobljenosti in tveganjem za napredovanje bolezni (3). Cilji zdravljenja migrenske epizode so naslednji: hitra in popolna odprava bolečine in povezanih simptomov, brez ponovitve, normalna sposobnost delovanja bolnika, minimalna potreba po rešilnih zdravilih, optimalna samooskrba in zmanjšana uporaba zdravstva, kot so obiski urgentne ambulante, diagnostična slikanja. Pri vseh bolnikih s potrjeno diagnozo naj bi uvedli tako farmakološko kot nefarmakološko zdravljenje migrenskih epizod. Za zdravljenje migrenske epizode uporabljamo nespecifične in specifične analgetike. Med nespecifične analgetike spadajo zdravila, ki jih uporabljamo za druge vrste bolečine, ne le za migrenski glavobol. Mednje spadajo nesteroidni antirevmatiki in enostavni analgetiki. Med specifične analgetike spadajo zdravila, ki jih uporabljamo le za migrenski glavobol. Analgetiki, ki jih uporabljamo za prekinitve migrenske epizode, so se v kliničnih raziskavah izkazali za učinkovite.

## **Enostavni analgetiki in nesteroidni antirevmatiki (NSAR)**

Učinkovine, odmerki in raven dokaza so predstavljeni v tabeli 1. NSAR imajo tveganje za gastrointestinalne stranske učinke in krvavitve. Ne uporabljamo jih pri bolnikih, ki imajo anamnezo razjede na dvanajsterniku, želodčne razjede in krvavitve iz prebavil. Prav tako jih ne uporabljamo pri tistih, ki imajo preobčutljivost na acetilsalicilno kislino ASA. Tudi COX-2 inhibitor rofekoksib se je pokazal za učinkovitega pri migreni. Priporočajo se ASA v odmerku 1000 mg kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji z metoklopramidom 10 mg pri bolnikih s siljenjem na bruhanje. Za akutno zdravljenje migrenskih epizod priporočajo ibuprofen 400 mg v tabletah ali raztopljivi obliki, naproksen 500 mg ali 550 mg za zdravljenje vseh vrst migrenskih epizod in diklofenak v odmerku 50 mg za akutno zdravljenje migrenskih epizod. Pri bolnikih, pri katerih je zaželen hitrejši učinek, se priporoča oblika praška ali tekočine. Paracetamol 1000 mg kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji z metoklopramidom 10 mg se priporoča za akutno zdravljenje migrenskih epizod blage stopnje.

Za akutno zdravljenje migrene se ne priporočajo opiodi, ker ni dokazan boljši učinek kot pri enostavnih analgetikih ali NSAR in ker obstaja tveganje za razvoj odvisnosti, glavobola zaradi čezmernega jemanje zdravil (GČZ) in abstinenčnega sindroma po ukinitvi. V primeru uporabe moramo dosledno spremljati njegovo uporabo. Tramadol kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji s paracetamolom ni priporočljiv za akutno zdravljenje, ker ni dokazano, da je učinkovitejši kot NSAR ali triptani in ima tveganje za odvisnost, GČZ in abstinenco ob odtegnitvi. Obstajajo šibki dokazi za uporabo kombinacije tramadola in paracetamola pri bolnikih z zmerno in hudo migrensko epizodo, ko triptani in NSAR niso učinkoviti ali kontraindicirani. Lahko se uporabi kot rešilno zdravilo, kadar običajno zdravljenje ni učinkovito. V tem primeru moramo skrbno beležiti uporabo.

**Tabela 1. Enostavni analgetiki in nesteroidni antirevmatiki (NSAR) za akutno zdravljenje migrene (4, 5)**

Učinkovina	Odmerek	Raven dokaza	Komentar
Acetilsalicilna kislina (ASA)	1000 mg	A	Gastrointestinalni neželeni učinki
Ibuprofen	200–400 mg	A	Neželeni učinki kot ASA
Naproksen	500, 550 mg	A	Neželeni učinki kot ASA
Diklofenak	50–100 mg	A	Neželeni učinki kot ASA
Paracetamol	1000 mg	A	Previdnost pri ledvični in jetni okvari
Metamizol	1000 mg	B	Tveganje za agranulocitozo
ASA + paracetamol + kofein	250 mg + 200 do 250 mg + 50 mg	A	Enako kot ASA + paracetamol

## Triptani

Triptani so agonisti serotoninskih receptorjev (5HT), ki so specifični za podvrsto serotoninskih receptorjev 5HT<sub>1B</sub> in 5HT<sub>1D</sub>. Zaradi tega ponujajo dober učinek za številne bolnike z migreno z manj stranskimi učinki kot ergotaminski pripravki. Na razpolago so številni triptani, ki so prikazani v tabeli 2. Triptani so vazokonstriktorji in so zato kontraindicirani pri bolnikih s koronarnim obolenjem in možganskožilno boleznijo. Pri bolnikih brez žilnega obolenja je njihova uporaba varna. Obstaja zaskrbljenost zaradi možnosti serotoninskega sindroma, če se triptane uporabi v kombinaciji z drugimi zdravili, kot so zaviralci privzema serotonina (SSRI, angl. »selective serotonin reuptake inhibitors«). Klinične izkušnje so pokazale, da je serotoninski sindrom zelo redek pri uporabi triptanov kljub sočasni uporabi SSRI.

Triptani se priporočajo za akutno zdravljenje migrenskih epizod, ki so zmerne ali hude. Če se bolnik ne odziva primerno na prvi triptan ali ga slabo prenaša, lahko v nadaljnjih epizodah poskusimo z drugim triptanom. Bolniki, ki se ne odzovejo dobro na en triptan, se lahko odzovejo na drugega (6). Priporočča se tudi, da bolnik počaka 24 ur, preden zaužije drugi triptan. Če je odziv na sumatriptan slab, lahko uporabimo naproksen 500 mg, ki ga bolnik zaužije skupaj s triptanom. Bolnikom, ki imajo zmerne ali hude epizode, se svetuje, da vzamejo triptan zgodaj po začetku glavobola, ko je bolečina še blaga. Previdni

moramo biti zaradi možnega razvoja GČZ. Izbira triptana mora biti prilagojena posamezniku. Različne farmakološke lastnosti in pot uporabe lahko pomagajo pri izbiri.

**Tabela 2. Triptani, ki jih uporabljamo za migrenske epizode (5)**

Učinkovina	Odmerek	Raven dokaza	Komentar
Sumatriptan	50–100 mg (tablete s hitrim sproščanjem)	A	100 mg sumatriptan je referenca za vse triptane
	20 mg (nosno pršilo)	A	
	6 mg (SC)	A	
Zolmitriptan	2,5 mg	A	
Naratriptan	2,5 mg	A	Manjši, a dolgotrajnejši učinek kot sumatriptan
Eletriptan	40 mg	A	Dovoljeno 80 mg, če 40 mg ni učinkovito
Frovatriptan	2,5 mg	A	Manjši, a dolgotrajnejši učinek kot pri sumatriptanu

## Antiemetiki

Antiemetiki se uporabljajo za zdravljenje pridruženih migrenskih simptomov, kot sta slabost in bruhanje, povečajo praznjenje želodca in izboljšajo akutno zdravljenje. Zaradi tega se metoklopramid v odmerku 10 mg per os uporablja skupaj z drugimi zdravili za migrenske epizode, ki jih spremljata huda slabost in bruhanje. Domperidon v odmerku 10 mg oralno se uporablja v kombinaciji z akutnim zdravljenjem prav tako za lajšanje slabosti. Antiemetiki so naštet v tabeli 3 (7).

**Tabela 3. Antiemetiki, ki se uporabljajo v kombinaciji z zdravili za akutno zdravljenje migrene (4)**

Učinkovina	Odmerek	Raven dokaza	Komentar
Metoklopramid	10–20 mg (oralno)	B	Stanski učinki: diskinezije, kontraindikacija pri otrocih in v nosečnosti, ima analgetični učinek
	20 mg (svečke) 10 mg IM; IV, SC		
Domperidon	20–30 mg	B	Manj hudi stranski učinki kot pri metoklopramidu, lahko uporabimo pri otrocih

## Gepanti

Gepanti so nova skupina zdravil proti migreni. Učinkovita so za zdravljenje akutne, pogoste epizodne in kronične migrene (8). V tem poglavju se bomo osredotočili le na akutno zdravljenje migrene. Gepanti so, za razliko od svojih velikih sorodnikov monoklonskih protiteles, ki se aplicirajo injekcijsko, majhne molekule. So antagonisti CGRP in zavirajo sposobnost CGRP, da sproži ali podaljša migrenske epizode. Na voljo so v obliki tablet ter nazalnih in oralno razgradljivih tablet (ORT), ki jih zaužije oseba z migrenskim napadom na začetku bolečine. Prvo generacijo gepantov so raziskovali že pred več kot 15 leti, vendar je bila pozneje opuščena zaradi toksičnosti za jetra. Pri drugi generaciji gepantov teh neželenih učinkov niso opazili. Obstajajo štirje gepanti druge generacije, od katerih sta dva na voljo za zdravljenje migrene v akutnem



obdobju, in sicer ubrogepant, ki ga je odobrila Ameriška agencija za hrano in zdravila (FDA), in rimegepant, ki je pri nas že na tržišču, vendar še ni razvrščen na pozitivno listo. Vazegepant je v obliki pršila za nos in je prav tako v razvoju za zdravljenje akutne migrene, pri nas pa ga pričakujemo v letu 2024. Zdi se, da so zdravila podobno učinkovita pri zaustavljanju migrenskih napadov in imajo podobne minimalne stranske učinke, vendar so na voljo v različnih oblikah, kot so tablete, ORT ali pršilo za nos (8).

Zanimiva značilnost gepantov je, da v nasprotju s triptani, ki se običajno uporabljajo za zdravljenje akutne migrene, ne povzročajo zožitve krvnih žil, zato se lahko uporabljajo pri ljudeh z žilnimi boleznimi, boleznimi srca in možganskožilnimi boleznimi. Podobno kot pri monoklonskih protitelesih ni bilo študij, ki bi ugotovile varnost gepantov v nosečnosti, zato naj se nosečnice ali tiste, ki bi lahko zanosile in ne uporabljajo kontracepcije, izogibajo tem zdravilom. Pri gepantih niso opazili znakov za poslabšanje migrene s pogosto uporabo analgetikov in triptanov (glavobol zaradi prekomerne uporabe zdravil ali povratni napad). Študije so pokazale, da so ljudje z migreno, ki so pogosto jemali gepant zaradi migrenskih epizod, sčasoma dejansko imeli manj migren. Temu je sledilo klinično preskušanje rimegepanta, ki so ga jemali polovico vseh dni, v primerjavi s placebom, kar je potrdilo zmanjšanje števila mesečnih migrenskih dni skozi čas, tj. da ima rimegepant tudi preventivni učinek (9). Poleg tega je tudi študija z atogepantom, ki se jemlje vsak dan, v primerjavi s placebom pokazala preventivne koristi za zmanjšanje migrenskih epizod (10). Danes že veliko oseb z migreno preventivno prejema monoklonska protitelesa. Pri tem se sprašujemo, ali lahko pri njih gepanti koristijo za akutno zdravljenje migrene, medtem ko preventivno že prejemajo proti-CGRP monoklonska protitelesa. Za sedaj obstajajo le poročila o zdravljenju migrenskih napadov ob hkratnem prejemanju monoklonskih protiteles, ki kažejo, da so bili gepanti učinkoviti, ob čemer pa niso ugotavljali neželenih učinkov. To je seveda področje za prihodnje študije.

Gepanti pri lažšanju akutne bolečine po dveh urah niso pomembno manj učinkoviti kot triptani, vendar lahko to slabost nadomestijo z boljšim prenašanjem in manj neželenimi učinki. Mnogi ljudje z migreno zaradi neželenih učinkov triptanov ne morejo jemati. V primerjavi s placebom gepanti le v 1 % povzročijo slabost in ne kažejo drugih stranskih učinkov triptanov, kot so bolečine v vratu, slabost, tiščanje v prsih, utrujenost, mišični krči in omotica. Dokazi učinkovitosti gepantov v primerjavi s triptani lahko delno izhajajo iz zahtev študij, da so morali preiskovanci zaužiti gepant šele ob zmerni do hudi intenzivnosti bolečine, ko je prekinitev bolečine težje doseči. Zelo verjetno je, da je učinkovitost gepantov večja, če jih zaužijemo tedaj, ko je bolečina še blaga.

## Ditani

Lasmiditan je selektivni agonist receptorjev serotonina 1F, ki nima vazokonstriktorskega delovanja in se zato lahko uporablja pri bolnikih z akutno migreno z relativnimi kontraindikacijami za triptane zaradi dejavnikov tveganja za srčno-žilne bolezni (11).

V randomizirani študiji z več kot 2200 bolniki z epizodno migreno je bil delež bolnikov, ki je bil po dveh urah brez glavobola, večji pri lasmiditanu v odmerku 200 mg (32 % v primerjavi s 15 % pri placebo) in lasmiditanu 100 mg (28 % proti 15 %) (12).

V metaanalizi iz leta 2021, ki je vključevala pet študij in več kot 7000 bolnikov, je bilo izboljšanje bolečine v dveh urah verjetnejše pri uporabi lasmiditana kot pri placebo (relativno tveganje RR: 1,95, 95 % IZ 1,3–3,0) (13).

Najpogostejši neželeni učinek, povezan z lasmiditanom, je omotica; drugi razmeroma pogosti neželeni učinki so parestezije, somnolenca, utrujenost in navzea. Omotičnost pri uporabi lasmiditana je odvisna od odmerka in je večinoma blaga do zmerna, s trajanjem od 1,5 do 2 uri. Oktobra 2019 je FDA odobrila lasmiditan peroralne tablete za akutno zdravljenje migrene pri odraslih. Začetni odmerek lasmiditana je 50 ali 100 mg. Jemanje drugega odmerka za isto migrensko epizodo ni koristno. Pri naslednjih napadih se lahko odmerek poveča na 100 ali 200 mg, vendar se ne sme vzeti več kot en odmerek v 24 urah (14).

## NAČRT ZDRAVLJENJA MIGRENSKIH EPIZOD

Za zdravljenje z akutnimi zdravili lahko izberemo tri načine:

- 1) z razslojevanjem,
- 2) v korakih med napadom in
- 3) v korakih po več napadih.

Pri prvem načinu izberemo zdravilo glede na težo migrenskega napada in onesposobljenost. Pri drugem začnemo z enostavnim analgetikom ali NSAR, in če ni učinkovit, poskusimo s specifičnim analgetikom, kot je triptan, nekaj ur pozneje. Pri tretjem načinu zdravnik predpiše začetno zdravilo, npr. NSAR, ki ga bolnik preizkuša pri več migrenskih napadih. Če zdravilo ni učinkovito, zdravnik predpiše drugo zdravilo, npr. triptan, za naslednje napade. Pristop z razslojevanjem se je izkazal kot najučinkovitejši in stroškovno najbolj upravičen. Upoštevati moramo izkušnje in odzive na predhodna zdravila.

Preden priporočimo katero koli zdravilo, moramo upoštevati bolnikovo prednostno izbiro. Za migrenske napade, ki se razvijejo zelo hitro in za katere je značilno zgodnje bruhanje, ter za napade, ki so polno razviti ob jutranjem prebujanju, je najučinkovitejša formulacija zdravila z injiciranjem, kot je

subkutani sumatriptan. Oblika zdravila, kot je nosno pršilo, se uporablja pri bolnikih s slabostjo, ki bruha po napadu. Oralno razgradljiva oblika zdravila se uporablja pri manjši stopnji slabosti ali slabosti, ki jo poslabša zaužitje tekočine. Koristna je tudi tedaj, ko bolnik nima razpoložljive tekočine za zaužitje tablete. V ustih razgradljive tablete ne učinkujejo hitreje od običajnih tablet. Pri bolnikih, ki nimajo pomembne slabosti, pridejo v poštev vse formulacije, kot so običajne tablete, nosno pršilo, hitro razgradljive tablete in injekcije. Injekcije imajo največji učinek, hkrati pa tudi največ stranskih učinkov. Nekateri bolniki potrebujejo več kot eno farmacevtsko obliko zdravila.

Vsa zdravila za akutno zdravljenje lahko povzročijo GČZ, razen gepantov in ditanov. Preden začnemo z akutnim zdravljenjem migrene, moramo bolnika izobraziti o GČZ. Bolnik naj ne bi jemal enostavnih analgetikov, kot so paracetamol, acetilsalicilna kislina in NSAR, več kot 10 dni v mesecu. Triptanov, ergotaminov (če so dosegljivi) in kombiniranih analgetikov naj ne jemlje več kot devet dni na mesec. Bolniki, ki jemljejo zdravila iz obeh farmakoloških skupin, naj bi bili brez zdravil vsaj 20 dni na mesec. Pri tistih, ki imajo tveganje za razvoj GČZ, moramo razmisliti o uvedbi profilaktičnega zdravila. Svetovati moramo, da spremljajo porabo akutnih zdravil z dnevnikom glavobola, če so napadi pogosti, saj tako zmanjšujejo tveganje za GČZ.

Monoterapija z akutnim zdravilom običajno zadovoljivo ublaži migrenski napad pri mnogih bolnikih, kljub temu pa imajo lahko nekateri korist od kombinacije dveh zdravil, ki jih zaužijejo istočasno, kot je NSAR z antiemetikom, antiemetik in triptan, triptan in NSAR. Tako pri nekaterih bolnikih dosežemo večji učinek. Zdravila za akutno zdravljenje izbiramo glede na učinkovitost, ki se je pokazala v raziskavah, stranske učinke zdravila, spremljajoča medicinska, psihiatrična in druga komorbidna stanja in bolnikovo prednostno izbiro.

Odziv na akutno zdravljenje je individualen in nepredvidljiv, zato moramo akutno zdravljenje migrene prilagoditi posamezniku. Če odziv na prvo zdravilo ni zadovoljiv, mora bolnik poskusiti z več zdravili zaporedoma, da ugotovi, katero je najprimernejše zanj v smislu učinkovitosti in prenosljivosti. Za učinkovito obvladovanje migrenskega napada naj bi bolniki, ki imajo napade različnih intenzitet, imeli na razpolago več kot eno zdravilo. Bolniki s hudimi napadi morajo imeti rešilno zdravilo, če običajno zdravilo ni učinkovito. Zdravilo morajo vzeti čimprej po začetku migrenskega glavobola, ko je bolečina še blaga. Študije triptanov so pokazale, da so učinkovitejši, če se jih vzame na začetku glavobola. S tem preprečimo, ne pa prekinemo, razvoj centralne senzitivacije. Bolnik more znati migreno razlikovati od glavobola tenzijskega tipa zaradi možnosti prekomerne uporabe zdravil. Tudi za triptane je dokazano, da jih je najbolje vzeti na začetku glavobola. Če obstaja tveganje za GČZ, naj bolniki ne jemljejo zdravil takoj po začetku glavobola.

Paracetamol je učinkovita izbira za akutno zdravljenje za bolnike, ki imajo blage migrenske epizode. NSAR, vključno z ASA, so uporabni pri mnogih bolnikih z migreno. Kadar izbiramo najprimernejši NSAR, se odločamo glede na njihove

farmakokinetične značilnosti. Za migrenske epizode s hitrim povečevanjem intenzitete uporabimo tablete diklofenaka, ki imajo najhitrejši učinek. Pri bolnikih s podaljšanimi napadi je lahko koristen naproksen, ki ima dolg razpolovni čas.

Odziva posameznika na specifični triptan ne moremo natančno predvideti. Če je odziv na triptan suboptimalen, naj bi poskusili več drugih triptanov pri različnih migrenskih napadih, da ugotovimo, ali je učinek večji. Triptan naj bi zaužili v zgodnji fazi migrenskega napada, ko je bolečina še blaga. Pri bolnikih s pogostimi napadi moramo biti pazljivi na GČZ. Subkutani sumatriptan je koristen pri hudih migrenskih epizodah s slabostjo in bruhanjem. Nosno pršilo je lahko pri nekaterih bolnikih zdravilo izbora. Posebno je pomembno za bolnike, ki imajo slabost v zgodnji fazi napada, in bolnike, ki niso odzivni na oralni triptan. Pri bolnikih z zmernimi do hudimi epizodami, ki potrebujejo triptan in se epizode hitro razvijajo, uporabimo sumatriptan subkutano 6 mg. Če so pogosti povratni glavoboli pri zdravljenju s triptani, poskusimo zdravljenje z eletriptanom in frovatriptanom. Že uvedenemu triptanu lahko dodamo tudi naproksen. Pri bolnikih, ki bruhamo in čutijo slabost, dodamo triptanu antiemetik metoklopramid ali domperidon. Antiemetik lahko dodamo tudi pri kombinaciji triptan/NSAR. Pri ponovitvi migrenskega glavobola in po začetnem olajšanju glavobola se priporoča drugi odmerek triptana. Pri bolnikih, ki imajo pogoste povratne glavobole, se namesto aktualnega triptana priporoča eletriptan ali frovatriptan. Če triptan odpove in glavobol traja dve uri od zaužitja triptana, razmislimo o rešilnem zdravilu iz druge skupine, ne o ponovni uporabi enakega triptana. Bolnikom, ki imajo migreno z avro, svetujemo, da vzamejo triptan na začetku glavobola, ne v času avre. Pri bolnikih s srčnožilnim tveganjem lahko uporabimo naproksen, ki ima relativno benignen srčnožilni profil, še posebno pri tistih, ki pogosto potrebujejo zdravljenje. S prihodom novih zdravil za akutno zdravljenje migrene gepantov in ditanov smo danes premagali tudi te ovire, saj jih lahko predpišemo tudi osebam z migrenskim napadom in srčnožilnim tveganjem.

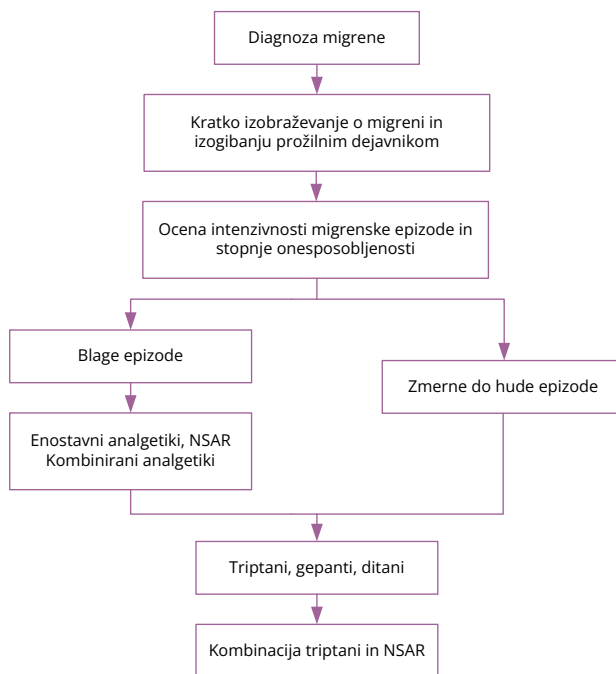
## **PRIPOROČILA (14)**

- Zdravljenje je običajno učinkovitejše, če oseba z akutno migreno zaužije zdravilo v zgodnji fazi glavobola. Večji posamezen odmerek običajno deluje bolje kot ponavljajoči se majhen odmerki. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi izrazita navzea ali bruhanje, ima lahko prednost neoralno zdravilo (npr. intravensko, intramuskularno ali subkutano).
- Bolnikom z blagimi migrenskimi epizodami, ki niso povezani z bruhanjem ali hudo slabostjo, predlagamo začetno zdravljenje s preprostimi analgetiki, vključno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAR), ali paracetamol. Pri bolnikih, ki se ne odzivajo na analgetike, je lahko učinkovito kombinirano zdravljenje NSAR s triptanom. Kadar so napadi povezani s hudo slabostjo ali bruhanjem, lahko bolnik skupaj z analgetiki uporabi antiemetično zdravilo.

- Bolnikom z zmernimi do hudimi migrenskimi epizodami predlagamo zdravljenje s triptanom ali kombinacijo sumatriptana in naproksena. Bolniki, ki se ne odzovejo zadovoljivo na en triptan, se lahko odzovejo na drugega.  
Druge možnosti vključujejo gepant, lasmiditan, antiemetično zdravilo in DHE.
- Za bolnike z neodzivnimi migrenskimi napadi, ki pridejo na urgentni oddelek, predlagamo začetno zdravljenje s subkutanim sumatriptanom ali parenteralnim antiemetikom namesto z drugimi zdravili, specifičnimi za migreno. Pri intravenskem metoklopramidu ali proklorperazinu za migreno predlagamo dodatno uporabo difenhidramina za preprečevanje akatizije in drugih distoničnih reakcij.  
Poleg tega lahko priporočamo dodatno zdravljenje z intravenskim ali intramuskularnim deksametazonom, da se zmanjša tveganje za zgodnjo ponovitev glavobola.  
Za bolnike v urgentni ambulanti, ki se ne odzivajo na triptane ali antiemetike ali pa teh ne morejo prenašati, je razumna alternativa IV DHE 1 mg (če je dosegljiv) v kombinaciji z IV metoklopramidom 10 mg. DHE je kontraindiciran pri bolnikih z ishemično žilno boleznijo.
- Za bolnike z migrenskim statusom (izčrpavajoč napad, ki traja več kot 72 ur) predlagamo kombinacijo intravenskih tekočin in parenteralnih zdravil, vključno s ketorolakom in zaviralcem dopaminskih receptorjev (npr. proklorperazin, metoklopramid, klorpromazin). Druge možnosti vključujejo valproat in/ali DHE. Nekateri bolniki bodo lahko potrebovali sprejem v bolnišnico zaradi vztrajnih simptomov onesposobljenosti.
- Preventivno zdravljenje migrene je indicirano, če so glavoboli pogosti, dolgotrajni ali predstavljajo znatno stopnjo invalidnosti.

## ALGORITEM ZA AKUTNO ZDRAVLJENJE MIGRENE

V poenostavljeni obliki za akutno zdravljenje migrenske epizode predlagamo algoritem, ki je predstavljen na sliki 1. Diagnozo postavimo z merili, ki jih določa mednarodna klasifikacija za glavobole (ICHD-3) (15). Naslednjo stopnjo predstavlja kratko izobraževanje o migreni s poudarkom na izogibanju sprožilnim dejavnikom. Intenzivnost migrenskih epizod ocenimo s tristopenjsko lestvico. Migrenska epizoda je blaga, če ne vpliva pomembno na delovne ali druge, družinske in družbene aktivnosti. Zmerna je, če vpliva na delovne ali druge aktivnosti, vendar jih ne onemogoča. Epizoda je huda, če onemogoča delovne ali druge aktivnosti. Če ugotovimo, da je epizoda blaga, jo pričnemo zdraviti z enostavnimi analgetiki ali NSAR. Možno je zdravljenje blagih epizod s kombiniranim analgetikom, če monoterapija ni zadovoljivo učinkovita. Pri zmernih in hudih epizodah začnemo zdravljenje s triptani. Če je srčno-žilno tveganje povečano, uporabimo gepante ali ditan. Če zdravljenje hudih in zmernih epizod s triptanom ni dovolj učinkovito, uporabimo kombinacijo triptana s NSAR.



Slika 1. Algoritem za zdravljenje migrenske epizode

NSAR – nesteroidni antirevmatiki

## SKLEP

Učinkovito zdravljenje migrenske epizode je pomembno, ker z njim zmanjšamo onesposobljenost bolnikov z migreno, zato je pomembno, da analgetik čim hitreje prekine glavobol brez neželenih učinkov. Uporabljamo specifične in nespecifične analgetike. V predlaganem algoritmu za akutno zdravljenje migrenskih epizod udeležimo način z razslojevanjem migrenskih epizod na blage, zmerne in hude. S takim načinom optimalno individualiziramo zdravljenje migrenske epizode. Enostavni analgetiki, NSAR in kombinirani analgetiki so prednostna zdravila za zdravljenje blagih epizod. Triptani, gepanti in ditani so zdravila prvega izbora za zmerne in hude epizode. Kombinacija triptana in NSAR predstavlja zdravljenje drugega izbora pri neodzivnih bolnikih.

## LITERATURA

1. 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.

2. 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.
3. Lipton RB, Fanning KM, Serrano D, et al. Ineffective acute treatment of episodic migraine is associated with new-onset chronic migraine. *Neurology*. 2015; 84(7): 688-95.
4. Diener H-C, Holle-Lee D, Nägele S, et al. Treatment of migraine attacks and prevention of migraine: Guidelines by the German Migraine and Headache Society and the German Society of Neurology. *Clinical and Translational Neuroscience*. 2019;3(1).
5. Vargas BB. Acute Treatment of Migraine. *Continuum (Minneapolis)*. 2018; 24(4):1032-51.
6. Dahlöf CG. Infrequent or non-response to oral sumatriptan does not predict response to other triptans—review of four trials. *Cephalalgia*. 2006; 26(2): 98-106.
7. Kelley NE, Tepper DE. Rescue therapy for acute migraine, part 2: neuroleptics, antihistamines, and others. *Headache*. 2012; 52(2): 292-306.
8. Tepper D. Gepants. *Headache*. 2020; 60(5): 1037-39.
9. Berger AA, Winnick A, Carroll AH et al. Rimegepant for the treatment of migraine. *Health Psychol Res*. 2022; 10(5): 38534.
10. Singh A, Balasundaram MK. Atogepant for Migraine Prevention: A Systematic Review of Efficacy and Safety. *Clin Drug Investig*. 2022; 42(4): 301-8.
11. Oswald JC, Schuster NM. Lasmiditan for the treatment of acute migraine: a review and potential role in clinical practice. *J Pain Res*. 2018; 11: 2221-7.
12. Kuca B, Silberstein SD, Wietecha L, et al, COL MIG-301 Study Group. Lasmiditan is an effective acute treatment for migraine: A phase 3 randomized study. *Neurology*. 2018; 91(24): e2222.
13. VanderPluym JH, Halker Singh RB, Urtecho M, et al. Acute treatments for episodic migraine in adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2021; 325(23): 2357.
14. Schwedt TJ, Garza I. Acute treatment of migraine in adults. May 10, 2022 [citirano 21. februar 2023]. Dosegljivo na: <https://www.uptodate.com/contents/acute-treatment-of-migraine-in-adults>.
15. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018; 38(1): 1-211.





# POSEBNA MASAŽA ZATILJA HUMANUP PRI OSEBAH S CERVIKALNIM SINDROMOM

## SPECIAL HUMANUP NECK MASSAGE FOR PEOPLE WITH CERVICAL SYNDROME

*Damjan Damjanović, Zmago Turk*

### POVZETEK

Zatilni glavoboli predstavljajo približno 60 % kroničnih glavobolov, povzročenih zaradi sprememb v vratnem delu hrbtenice. Tovrstne glavobole navadno zdravimo s kinezioterapijo in protibolečinsko fizioterapijo. Možen vzrok za nastanek teh glavobolov je tenzijski pritisk obratnih mišic na nasadišča vretenc, posebej atlasa. Masaža HumanUP je metoda, pri kateri z vibracijskim pritiskom poskušamo spremeniti prikrajšavo in minimalno dislokacijo vretenc. Masaža HumanUP se izvaja z masažnim aparatom, s katerim od 1 do 3 minute masiramo nasadišča obvretenčnih mišic. Testirali smo 63 kroničnih pacientov z zatilnim glavobolom, ki so že prej absolvirali vse metode fizikalne terapije. Bolečine smo testirali z lestvico VAS, vprašalniki MSQ, MIDAS in HIT-6, vprašalnikom, sestavljenim iz 36 splošnih vprašanj, in z linearnimi meritvami gibljivosti sklepov vratnega dela hrbtenice. Preiskovance smo vključili v raziskavo, ki traja približno šest mesecev. Pri 87,5 % preiskovancev se je po prvem tretmaju zmanjšala intenziteta bolečin po lestvici VAS za 42 %, po drugem tretmaju za 53 % in po tretjem tretmaju za 77 %. Merjenja antefleksije, retrofleksije in notranje rotacije so pokazala izboljšanje gibljivosti za najmanj 26 % že po prvem tretmaju, za 45 % po drugem in za 55 % po tretjem tretmaju. Predstavljena metoda HumanUP masaže zatilja je nova oblika fizioterapije in obenem razmišljanje o vzrokih vratnih bolečin ter zatilnih glavobolov. Raziskavo bomo nadaljevali in analizirali vzroke nastanka zatilnih glavobolov ter vratnih sindromov.

**Ključne besede:** cervikalni sindromi, fizioterapija zatilja, zatilni glavoboli

### SUMMARY

Occipital headaches represent approximately 60% of chronic headaches caused by changes in the cervical spine. These headaches are usually treated with kinesiotherapy and analgesic physiotherapy. A possible cause for these headaches is the tension pressure of the neck muscles on the vertebral joints, especially the atlas. HumanUP massage is a method aimed at changing the deprivation and minimal dislocation of the vertebrae with vibration pressure. HumanUP massage is performed with a special massage tool, which is used to massage spinal muscle implantation for approximately 1 to 3 minutes. Sixty-three chronically ill patients with occipital headache who had previously tried all methods of physical therapy were tested. Pain was tested with the VAS scale, MSQ, MIDAS, HIT-6 tests and a questionnaire consisting of 36 general



questions and measurements of linear cervical spine joint mobility. The patients will be included in the study, which will last approximately 6 months. In 87.5% of the patients, the VAS scale was reduced by 42% after the first treatment, by 53% after the second treatment and by 77% after the third treatment. Measurements of anteflexion, retroflexion and internal rotation showed improvements in mobility by at least 26% after the first treatment, 45% after the second and 55% after the third treatment. The presented HumanUP massage method is a new form of physiotherapy and thinking about the development of neck pain and occipital headaches. We will continue the research and analyze the causes of occipital headaches and neck syndromes.

**Keywords:** cervical syndrome, neck headaches, neck physiotherapy

## UVOD

Po statističnih podatkih Svetovne zdravstvene organizacije (1) živi s posledicami zatilnih glavobolov med 12 in 15 % celotnega svetovnega prebivalstva. Podatki se razlikujejo glede na celine in načine zbiranja podatkov. Glavoboli so verjetno najpogostejši nevrološki razlog obiska ambulant nujne medicinske pomoči (NMP) (2). Glavobol je tretji najpogostejši razlog za opravilno nesposobnost na globalni ravni (angl. years lost due to disability) (3). Zatilni glavoboli predstavljajo okoli 60 % kroničnih glavobolov, povzročenih zaradi sprememb v vratnem delu hrbtenice (4).

Kar nekaj znanstvenih študij govori o pomembnosti pravilnega položaja in prehodnosti atlantookcipitalnega sklepa za zdravje in počutje (5, 6). Za našo raziskavo je pomembna metoda NUCCA – nacionalnega združenja kiropraktikov vratnega dela hrbtenice iz Kanade, saj so na univerzi v Calgaryju naredili raziskavo v povezavi s položajem atlasa in glavoboli (7). Metoda se izvaja s kiropraktičnim prijemom v predelu zatilja, medtem ko je oseba v ležečem položaju. S tem se blaži neskladje med položajem atlantookcipitalnega sklepa pred posegom in po njem. Podobna študija NUCCA je dokazala, da boljši položaj atlasa s časom pripomore k zmanjšanju pogostosti in intenzivnosti migren ter posledično invalidnosti, prispeva pa tudi k boljši kakovosti življenja (8). Presenečajo rezultati, saj je samo pet od 11 preiskovancev pokazalo povečanje primarnega izida, intrakranialno skladnost. Sekundarni izid je pokazal klinično pomembno izboljšanje simptomov z zmanjšanjem števila glavobolnih dni. Rezultati študije NUCCA kažejo, da je interakcija atlasične preusmeritve lahko povezana z zmanjšanjem pogostnosti migrene in s precejšnjim izboljšanjem kakovosti življenja, kar povzroča precejšnje zmanjšanje invalidnosti zaradi glavobola, kot je opaženo v tej kohorti. Od študije NUCCA smo prevzeli njihove kriterije za vključitev potencialnih kandidatov in uporabili enake standardizirane vprašalnike.

Glavna in odločilna razlika med metodama je v tem, da pri metodi HumanUP delujemo z masažnim pripomočkom, s katerim je izključena kiropraktična

manipulacija. Delovanje našega masažnega pripomočka temelji na enakomernih vibracijskih premikih – osem v sekundi. Amplituda premika gumijaste konice je 2 mm, kar vpliva na vibracijski učinek masaže. Pri masažni metodi HumanUP delujemo izključno na zatilne mišice na področju atlantookcipitalnega sklepa, natančneje na zavojno mišico, *musculus splenius*, ki je v jamici med *musculus sternocleidomastoideus* in *musculus trapezius* ter za *ligamentum nuchae*. Optimalno delovanje te mišice je pomembno, ker izenačuje nesorazmerno obremenitev ostalih zatilnih mišic zaradi nepravilnega položaja enega najpomembnejših sklepov v našem organizmu, to je atlantookcipitalni sklep, ki povezuje lobanjo, prvo vretenca in drugo vretenca aksis oziroma glavo s telesom. Masaža zatilja, in sicer po predhodnem pregledu po metodi HumanUP, poteka hitro, učinkovito in neboleče. Gre namreč za neagresivno metodo, ki pokaže funkcionalno stanje vratnega dela hrbtenice. Metoda je pravzaprav proces, saj naše preiskovance po masaži spremljamo še najmanj štirikrat na rednih obveznih kontrolah, in sicer po enem mesecu, po treh mesecih, po šestih mesecih in po enem letu. Po tem obdobju je priporočljivo, da preiskovanec pride na kontrolo enkrat letno, v primeru padcev, udarcev ali prometne nezgode pa je kontrola obvezna takoj, saj obstaja resna nevarnost, da se je položaj atlantookcipitalnega sklepa premaknil.

Povprečnega posameznika lahko prizadene več vrst glavobolov in vsak se lahko pojavi zaradi različnih poškodb in/ali stanj. Zatilni glavoboli imajo pogosto veliko zapletenejši razlog. Povzročitelji zatilnih glavobolov so v večini primerov napete mišice v cervikalnem predelu. Glavni razlog za to neusklajenost in glavobole, ki ga omenja dostopna literatura, je v neusklajenosti cervikalnega sklepa, kjer nepravilen položaj atlasa lahko potencialno poškoduje, oslabi, stisne in/ali ogrozi nevrnske poti možganskega debla (9). Poleg tega nastane patološka sprememba prehodnosti krvi v vratnih žilah in se tako zmanjša prekrvavitev v možganih (10). Migrenski glavoboli se pogosto pojavijo na eni strani glave; na čelu, obrazu, včasih pa tudi v zatilju (11). Za glavobole, ki so lahko izčrpavajoči, so značilne hude bolečine v glavi, ki navadno prizadenejo eno stran glave, spremljata pa jih slabost in moten vid (8).

Ugotovitve raziskave NUCCA kažejo, da lahko tenzijski in cervikogeni glavoboli izvirajo iz zgornjega dela vratne hrbtenice (7). Zatilni glavoboli nastanejo zaradi motenj v mišicah cervikalnega dela hrbtenice. Mišice, ki držijo glavo in vratni del hrbtenice, so zaradi določenih razlogov prikrajšane, napete ali spastične, kar vpliva na položaj atlantookcipitalnega sklepa in posledično na nepravilno prekrvavitev ter cervikalno prehodnost. Možni načini urejanja različne obremenitve mišic na tem področju so mogoči s pomočjo masaže prikrajšanih mišic (12) in prav to vsebuje posebna tehnika masaže zatilja po metodi HumanUP, s katero se odpravljajo neenake napetosti mišic na področju atlantookcipitalnega sklepa. S tem se vratna vretenca postavijo v boljši položaj, kar povzroči boljšo prehodnost in manj napetosti v tem sklepu, to pa posledično vodi v zmanjševanje glavobolov. To dokazujejo dosedanja kontrolni pregledi vseh preiskovancev. Opaziti ni bilo nobenih neželenih posledic, celo nasprotno, preiskovanci so nam takoj po tretmaju povedali, da čutijo olajšanje

v glavi, cervikalnem in ramenskem delu, imajo boljšo držo, opazita se lepša barva obraza in boljša gibljivost ter funkcionalnost cervikalnega dela hrbtenice.

Namen raziskave je uporabiti validirane instrumente, ki merijo kakovost življenja oseb z glavoboli, za oceno učinka masaže zatilja po metodi HumanUP. Predstaviti želimo možen vzrok nastanka zatilnih glavobolov in način, kako ga omiliti, če ne povsem odpraviti. Želeli smo odgovoriti na raziskovalno vprašanje: Ali masaža zatilja po metodi HumanUP zmanjša zatilne glavobole; oziroma kakšen je vpliv funkcionalnosti cervikalnega dela hrbtenice na zatilni glavobol? Predvsem iščemo odgovor, ali je masaža zatilja po metodi HumanUP možen način terapije za doseganje boljše kakovosti življenja pri osebah z zatilnimi glavoboli. Pri tem iščemo metodo, ki bi bila tudi bolj prijazna do pacientov in okolja.

Raziskava je pilotna študija primera o vplivu masaže zatilja po metodi HumanUP pri preiskovancih z zatilnimi glavoboli v sklopu individualnega raziskovalnega dela na doktorskem študiju Edukacija in menedžment v zdravstvu na Fakulteti za zdravstvene vede Univerze v Novem mestu.

## **RAZISKOVALNA METODOLOGIJA**

### **Metode in tehnike zbiranja podatkov**

Preiskovanci so pred začetkom tretmaja in po seznanitvi s tem postopkom po metodi HumanUP podpisali pristopno soglasje za sodelovanje v raziskavi. Nato so izpolnili standardizirane vprašalnike MSQ, in sicer samo v primeru hudih izčrpavajočih kroničnih glavobolov, MIDAS, HIT-6 in VAS. Z vsakim preiskovancem je sledil na enak način in po enakih kriterijih izveden intervju z uporabo splošnega vprašalnika. Vsi vprašalniki so bili poleg soglasja k raziskavi del mape dnevnika glavobolov vsakega posameznega preiskovanca in so se dopolnjevali na vsaki redni kontroli po štirih, 12 in 24 tednih, razen vprašalnika MIDAS, ki spremlja individualnost glavobolov na tri mesece. Ta vprašalnik smo uporabili na kontrolnih pregledih po 12 in 24 tednih.

Pomemben del mape dnevnika glavobolov so bili tudi natančni podatki standardiziranih linearnih meritev gibljivosti sklepov cervikalnega dela hrbtenice in ramenskega sklepa pred tretmajem HumanUP in po njem. Enake postopke meritve smo redno izvajali pri preiskovancih na redni kontroli. Pridobljene podatke smo skrbno beležili in statistično obdelali.

Raziskovalna ekipa je poleg avtorjev, specialista fizikalne medicine in izvajalca tretmajev vključevala še diplomiranega fizioterapevta, ki je bil zadolžen za linearne meritve gibljivosti sklepov. Fiziater je delo strokovno spremljal in sodeloval pri izbiri ustreznih kandidatov.

## Opis instrumenta

Ker smo pri izvajanju masaže HumanUP opazili občutno boljšo gibljivost cervikalnega dela hrbtenice in notranje rotacije rok, smo odločili, da bomo poleg standardiziranih vprašalnikov kot sredstev za zbiranje podatkov, ki merijo vpliv glavobolov, uporabili tudi standardizirane linearne meritve gibljivosti sklepov cervikalnega dela hrbtenice ter notranje rotacije rok pred tretmajem HumanUP in po njem.

Pred tretmajem smo opravili tri linearne meritve za spremljanje gibljivosti sklepov, in sicer:

- brada, *protuberantia mentalis* – prsnica, *fossa jugularis* za merjenje antefleksije,
- zatilje, *protuberantia occipitalis* – C7, *processus spinosus* za merjenje retrofleksije,
- test praskanja hrbta – prsti-prsti za merjenje notranje rotacije ramenskega sklepa.

Za meritve antefleksije in retrofleksije smo izmerili razdaljo med vrhom brade do jugularne incisure na prsnici ali razdaljo med zunanjo okcipitalno protuberanco in trnom sedmega vratnega vretenca (13). Meritve smo naredili pred tretmajem in po njem. Pri meritvi test praskanja hrbta prsti-prsti smo merili notranjo gibljivost ramenskega sklepa na način, da izmerimo razdaljo med kazalci na hrbtu pred masažo HumanUP in po njej. Če se konici prstov dotikata, je rezultat meritve enak nič, če se ne dotikata, je rezultat negativen, če se prekrivata, pa pozitiven (14). Ta položaj smo tudi fotografirali, in sicer pred tretmajem in po njem.

Poleg teh meritev, ki jih povzamemo po raziskavi NUCCA (8), uporabimo vprašalnike, s katerimi smo zbrali podatke o jakosti in konstantnosti glavobolov pred tretmajem in na rednih kontrolah – po štirih, 12 in 24 tednih. Vpliv glavobola pred tretmajem HumanUP in po njem smo ocenili z uporabo primernih statističnih metod. Podatke smo pridobili s pomočjo standardiziranih vprašalnikov oz. lestvic:

- MSQ – merjenje invalidnosti, povezane z zatilnimi glavoboli, specifičnih za migrene,
- HIT-6 – merjenje invalidnosti, povezane z zatilnimi glavoboli v zadnjih štirih tednih,
- MIDAS – merjenje invalidnosti, povezane z zatilnim glavobolom v zadnjih treh mesecih,
- VAS – vizualna analogna lestvica za določanje individualne intenzivnosti bolečine.

Vsi omenjeni merski instrumenti (MSQ, MIDAS, HIT-6 in VAS) so razvrščeni visoko na lestvici zanesljivosti, kar potrjuje tudi veliko število priznanih znanstvenih študij. Ker so visoko validni in ozko specializirani za spremljanje zatilnih glavobolov, smo jih vključili v znanstveni proces predstavitve vpliva

masaže zatilja HumanUP pri osebah z zatilnimi glavoboli. S tem smo dobili relevantne podatke za doseg ciljev naše raziskave.

Podatke o splošnem zdravstvenem stanju naših preiskovancev ter o njihovem počutju smo zbrali s pomočjo vnaprej za ta namen pripravljenega vprašalnika, sestavljenega iz 36 splošnih vprašanj, v zadnjem sklopu vprašalnika pa smo pridobili tudi nekaj osnovnih podatkov o psihofizičnem stanju vsakega preiskovanca s posebnim uvidom v zdravstvena stanja, ki so značilna za glavobole. Zanimalo nas je, ali imajo naši preiskovanci vrtoglavice, aritmije, težave z dihanjem, ravnovesjem, spanjem, bolečinami, utrujenostjo, koncentracijo, kondicijo, tesnobo, slabostjo, vidom, vonjem, sluhom in okusom. Zanimalo nas je tudi, ali imajo diagnosticirano bolezen, koliko vode spijejo na dan, ali uporabljajo zdravila in ali uživajo mlečne izdelke.

## Opis vzorca

Kandidate za raziskavo smo izbrali v specialistični ordinaciji za fizikalno in rehabilitacijsko medicino Medico consulting, d. o. o.

V časovnem obdobju od decembra 2020 do decembra 2021 smo obravnavali približno 90 kandidatov, od katerih je 72 kandidatov ustrezalo vključitvenim kriterijem. Za 63 (87,5 %) kandidatov smo zbrali vse potrebne podatke za raziskavo, preostalih devet (12,5 %) kandidatov pa ni bilo prisotnih na vseh kontrolah in zanje nimamo vseh podatkov. Zato njihovih podatkov nismo upoštevali v raziskavi, upoštevali smo jih kot tiste, ki so odstopili od raziskave. V raziskavo so bili vključeni prostovoljci, ki so izpolnjevali posebne diagnostične kriterije, značilne za zatilni glavobol. V vzorcu je bilo 63 oseb, od tega 43 (68 %) žensk in 20 (32 %) moških. Najstarejša oseba je bila v času raziskave stara 81 let, najmlajša pa 18 let.

Kriteriji za sodelovanje v raziskavi so bili naslednji (8):

- v zadnjih štirih mesecih najmanj šest do deset dni glavobolov na mesec;
- intenzivnost najmanj štiri na lestvici bolečine VAS v razponu od 0 do 10, razen če se ne zdravijo s specifičnim zdravilom za migreno;
- vsaj štiri ločene epizode glavobolov na mesec, ločene z intervalom vsaj 24 ur brez bolečine (enake vključitvene kriterije so imeli pri raziskavi prej omenjene metode NUCCA).

Kot v raziskavi NUCCA smo tudi mi zastavili podobne izključitvene kriterije za kandidate:

- osteoporoze, spondiloze in listeze v cervikalnem delu hrbtenice,
- stanje odprtih ran ali svežih poškodb cervikalnega dela hrbtenice,
- onkološki in kronični pacienti.

Osebe, vključene v raziskavo, so v njej sodelovale 24 tednov od prve masaže z metodo HumanUP in nadalje na rednih kontrolah v časovnem intervalu štirih, 12 in 24 tednov. Mladoletnih oseb nismo vključevali v raziskavo.

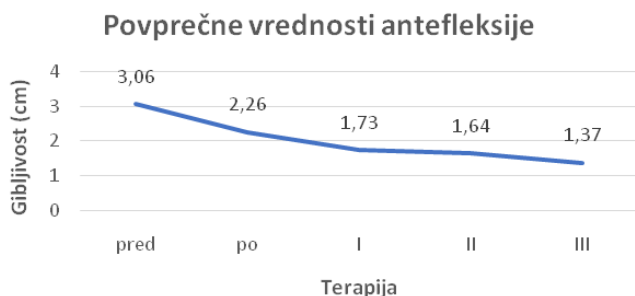
## Opis tretmaja po metodi HumanUP

Po izpolnjenih vprašalnikih in izvajanju meritev sta bila vsakemu kandidatu predstavljena tako postopek masaže HumanUP kot tudi masažni pripomoček z demonstracijo delovanja na dlani pacientove roke. Po uvodni predstavitvi smo udeleženca raziskave zaprosili, da sede na stol. Dlan smo položili na njegovo čelo in mu svetovali, da glavo sproščeno položi na našo dlan, saj je pomembno, da se glava ne premika oz. da miruje v roki terapevta. Mesta, na katerih smo delovali z masažnim pripomočkom, smo zmasirali najprej s palcem s krožnimi gibi. Tako sprostimo mišice, kar nam zagotavlja lahkotnejše delovanje masažnega pripomočka na teh pozicijah. Nato smo konico masažnega pripomočka postavili na levi *ligamentum nocte*, takoj pod lobanjo, in spustili na točko, kjer je *musculus splenius*, torej v jamico med *musculus sternocleidomastoideus* in *musculus trapezius*. Ko je bila gumijasta konica na tej točki, smo masažni pripomoček aktivirali. Konico smo usmerili diagonalno proti čelu na desni strani proti naši dlani. Tako zagotovimo, da je sila pritiska masažnega pripomočka pravilno usmerjena proti naši dlani in da glava ostane v fiksnem položaju oziroma brez trzanja in z oporo v času delovanja masažnega pripomočka. Istočasno smo z eno roko prislonili masažni pripomoček, z drugo roko pa držali glavo diagonalno na čelu. Izvedli smo prvi pritisk, ki traja pri odraslih največ dve sekundi. Nato je sledil dvesekundni odmor in nadaljevali smo z drugim pritiskom z enako intenzivnostjo in časom trajanja. Ponovno smo naredili odmor in pred tretjim pritiskom pacientu še enkrat povedali, da naj drži glavo v naši dlani. To je pomembno zato, ker se po dveh pritiskih pacientova glava malce postavi nazaj, saj se je skrčila mišica zaradi vibracijskega učinka delovanja masažnega pripomočka. Izvedli smo tretji pritisk, ki naj bi trajal največ tri sekunde, predvsem pri starejših pacientih in pacientih, ki imajo zelo trde zatilne mišice. Enako delovanje smo ponovili tudi na desni strani *ligamentum nocte* na točki, kjer je *musculus splenius cervicis* in *capitis*. Glava je upognjena in naslonjena na našo dlan.

Trajanje in intenzivnost delovanja masažnega pripomočka sta odvisna od stopnje zategnenosti mišic zatilja, na katerih delujemo, in sta različna pri vsakem posamezniku. Zategnenost mišic zatilja s tehniko masaže zatilja po metodi HumanUP uspešno odpravljamo s pomočjo manipulacije časa in intenzivnosti pritiska na obeh straneh zatilnih mišic. V primeru sproščenosti zatilnih mišic poteka celoten postopek masaže bolj lahkotno in z manjšo intenzivnostjo ter krajšim časom delovanja, medtem ko pri zelo napetih mišicah zatilja povečamo intenzivnost pritiska ali čas delovanja (15).

## REZULTATI

Prvi preliminarni rezultati meritev kažejo, da se je pri vseh dosedanjih preiskovancih izboljšala gibljivost vratnega dela hrbtenice. To so potrdile ponovne meritve po tretmaju protuberantia mentalis – fossa in protuberantia occipitalis – processus spinosus C7. Vrednosti so bile pri vseh preiskovancih boljše za najmanj 25 %. Pri mlajših preiskovancih do 28 let smo opazili izboljšanje za polovico in več od začetnih vrednosti pred tretmajem HumanUP. Na sliki 1 so prikazane spremembe povprečnih vrednosti v opazovanem obdobju za spremenljivko antefleksije. Na levi strani slike 1 je prikazana lestvica v odstotkih, na desni strani pa so na lestvici prikazane vrednosti antefleksije. Na dnu lestvice pa so prikazana časovna obdobja meritev, in sicer pred tretmajem, takoj po tretmaju ter na kontrolah po enem (I), treh (II) in šestih mesecih (III). S slike 1 je razvidno, da je bila povprečna vrednost antefleksije pred prvim tretmajem 3,06, kar smo vzeli kot 100 %. Po prvem tretmaju se je povprečna vrednost zmanjšala na 2,26. Po prvi kontroli se je zmanjšala na 1,73, po drugi na 1,64 in po tretji na 1,37. Povprečna vrednost antefleksije se je tako v obdobju pred tretmajem in po njem zmanjšala za 26 % glede na začetno povprečno vrednost in za 55 % glede na zadnjo kontrolo.

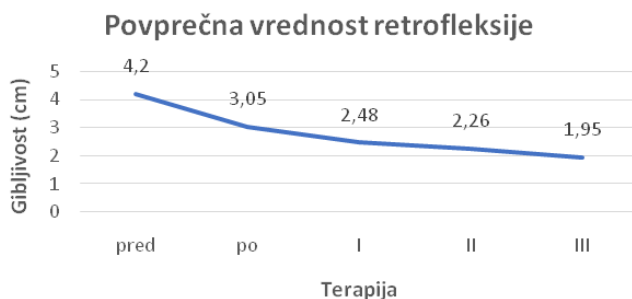


*Slika 1. Povprečne vrednosti antefleksije*

Vir: lastni vir, 2022.

Na sliki 2 so prikazane spremembe povprečnih vrednosti v opazovanem obdobju za spremenljivko retrofleksije. Na levi strani slike 2 je prikazana lestvica v odstotkih, na desni strani pa je uporabljena lestvica, na kateri so prikazane vrednosti retrofleksije. Na dnu lestvice pa so prikazana časovna obdobja meritev, in sicer pred tretmajem, takoj po tretmaju ter na kontrolah po enem (I), treh (II) in šestih mesecih (III). S slike 2 je razvidno, da je bila povprečna vrednost retrofleksije pred tretmajem 4,20, kar smo vzeli za 100 %. Po prvem tretmaju se je povprečna vrednost zmanjšala na 3,05. Po prvi kontroli se je zmanjšala na 2,48, po drugi na 2,26 in po tretji na 1,95. Povprečna vrednost retrofleksije se je tako v obdobju pred tretmajem in po njem zmanjšala za 27 % glede na začetno povprečno vrednost in za 53,6 % glede na zadnjo kontrolo.





*Slika 2. Povprečne vrednosti retrofleksije*

Vir: lastni vir, 2022.

Test praskanja hrbta kaže očitno izboljšanje, in sicer je pri najslabših primerih odstopanje na hrbtu manjše kot 1 cm. Pri mlajših oz. bolj gibčnih preiskovancih pa je ta razlika 6–7 cm. Vsem tistim, ki jim je uspelo doseči prste na hrbtu, smo merili odstopanje med kazalci; po tretmaju je bil ta večji tudi za najmanj –1 cm. Razdalja med kazalci na hrbtu na desni je bila ocenjena na intervalu med –3,00 in 31, po tretmaju pa med –5 in 27. Razdalja med kazalci na hrbtu na levi je bila ocenjena na intervalu med –6,00 in 28, po tretmaju pa med –9 in 21.



*Slika 3. Povprečne vrednosti testa praskanja hrbta - desna roka*

Vir: lastni vir, 2022.

Na sliki 3 so prikazane spremembe povprečnih vrednosti v opazovanem obdobju za spremenljivko praskanja hrbta desne roke. Na levi strani slike 3 je prikazana lestvica v odstotkih, na desni strani pa je uporabljena lestvica, na kateri so prikazane vrednosti praskanja hrbta desne roke. Na dnu lestvice pa so prikazana časovna obdobja meritev, in sicer pred tretmajem, takoj po tretmaju ter na kontrolah po enem (I), treh (II) in šestih mesecih (III). S slike 3 je razvidno, da je bila povprečna vrednost notranje rotacije desne roke pred tretmajem 5,21, kar smo vzeli kot 100 %. Po prvem tretmaju se je povprečna vrednost zmanjšala na 2,17. Po prvi kontroli se je zmanjšala na 1,94, po drugi

na 1,12 in po tretji na 0,75. Povprečna vrednost praskanja hrbta desne roke se je tako v obdobju pred tretmajem in po njem zmanjšala za 58 % glede na začetno povprečno vrednost in za 85 % glede na zadnjo kontrolo.

Na sliki 4 so prikazane spremembe povprečnih vrednosti v opazovanem obdobju za spremenljivko praskanja hrbta leve roke. Na levi strani slike 4 je prikazana lestvica v odstotkih, na desni strani pa je uporabljena lestvica, na kateri so prikazane vrednosti praskanja hrbta leve roke. Na dnu lestvice pa so prikazana časovna obdobja meritev, in sicer pred tretmajem, takoj po tretmaju ter na kontrolah po enem (I), treh (II) in šestih mesecih (III). S slike 4 je razvidno, da je bila povprečna vrednost notranje rotacije leve roke pred tretmajem 6,53, kar smo vzeli za 100 %. Po prvem tretmaju se je povprečna vrednost zmanjšala na 3,53. Po prvi kontroli se je zmanjšala na 3,25, po drugi malce povišala na 3,59 in po tretji zmanjšala na 2,43. Povprečna vrednost praskanja hrbta leve roke se je tako v obdobju pred tretmajem in po njem zmanjšala za 46 % glede na začetno povprečno vrednost in za 63 % glede na zadnjo kontrolo.

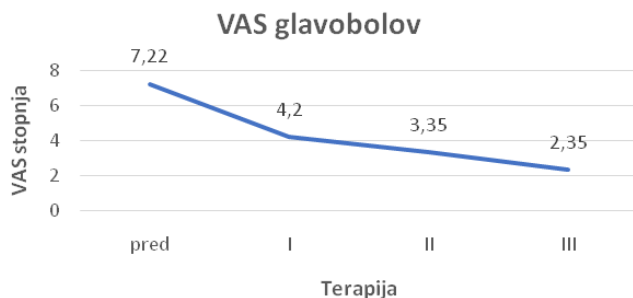


*Slika 4. Povprečne vrednosti testa praskanja hrbta - leva roka*

Vir: lastni vir, 2022

Vsi preiskovanci, ki so imeli pred tretmajem HumanUP več kot osem glavobolov na dan, so na kontrolah povedali, da sta se konstantnost in intenzivnost glavobolov zmanjšali za več kot polovico v prvem mesecu od tretmaja po metodi HumanUP. Na lestvici VAS so vsi pokazali manjšo stopnjo glavobolov, in sicer za najmanj 4 točke. Na sliki 5 so prikazane spremembe povprečnih vrednosti v opazovanem obdobju za spremenljivko VAS. Na levi strani slike 5 je prikazana lestvica v odstotkih, na desni strani pa je uporabljena lestvica, na kateri so prikazane vrednosti VAS. Na dnu lestvice pa so prikazana časovna obdobja meritev, in sicer pred tretmajem, takoj po tretmaju ter na kontrolah po enem (I), treh (II) in šestih mesecih (III). S slike 5 je razvidno, da je bila povprečna vrednost, izmerjena na lestvici VAS, pred tretmajem 7,22, kar smo vzeli za 100 %. Po prvem tretmaju se je povprečna vrednost zmanjšala na 4,20 oziroma na 58 % vrednosti pred tretmajem. Po drugi kontroli se je zmanjšala na 3,35 oziroma na 47 % in po tretji na 2,35 oziroma 23 %. Povprečna vrednost

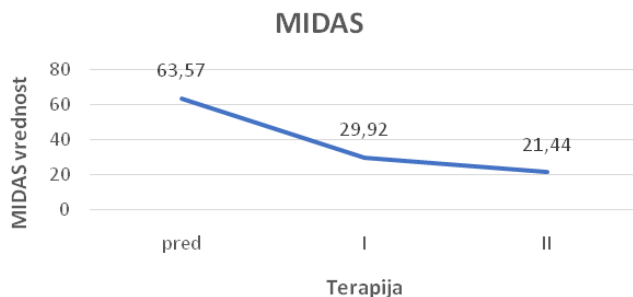
VAS se je tako v obdobju pred tretmajem do prve kontrole zmanjšala za 42 % glede na začetno povprečno vrednost in na 77 % glede na zadnjo kontrolo.



Slika 5. Povprečna vrednost lestvice VAS

Vir: lastni vir, 2022.

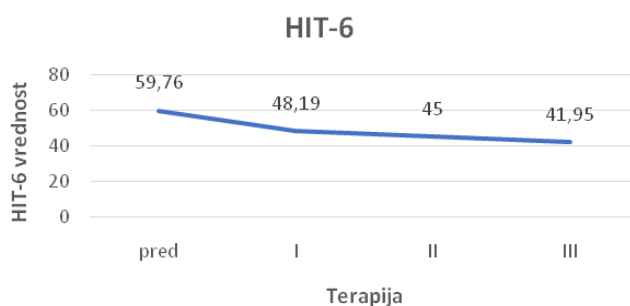
Na sliki 6 so prikazane spremembe povprečnih vrednosti v opazovanem obdobju za spremenljivko MIDAS. Na levi strani slike 6 je prikazana lestvica v odstotkih, na desni strani pa je uporabljena lestvica, na kateri so prikazane vrednosti MIDAS. Na dnu lestvice pa so prikazana časovna obdobja meritev, in sicer pred tretmajem, takoj po tretmaju ter na kontrolah po enem (I), treh (II) in šestih mesecih (III). S slike 6 je razvidno, da je bila povprečna vrednost MIDAS pred tretmajem 63,57, kar smo vzeli za 100 %. Po prvem tretmaju se je povprečna vrednost zmanjšala na 29,92 oziroma na 47 % vrednosti pred tretmajem. Po drugi kontroli se je zmanjšala na 21,44 oziroma na 34 %. Povprečna vrednost MIDAS se je tako v obdobju pred tretmajem do prve kontrole zmanjšala za 53 % glede na začetno povprečno vrednost in na 66 % glede na zadnjo kontrolo.



Slika 6. Povprečna vrednost vprašalnika MIDAS

Vir: lastni vir, 2022

Na sliki 7 so prikazane spremembe povprečnih vrednosti v opazovanem obdobju za spremenljivko HIT-6. Vprašalnik HIT-6 kaže mesečna izboljšanja na lestvici za eno stopnjo nižje oz. najmanj 11 do slabih 18 točk razlike. Na levi strani slike 7 je prikazana lestvica v odstotkih, na desni strani pa je uporabljena lestvica, na kateri so prikazane vrednosti HIT-6. Na dnu lestvice pa so prikazana časovna obdobja meritev, in sicer pred tretmajem, takoj po tretmaju ter na kontrolah po enem (I), treh (II) in šestih mesecih (III). S slike 7 je razvidno, da je bila povprečna vrednost HIT-6 vprašalnika pred tretmajem 59,76, kar smo vzeli za 100 %. Po prvem tretmaju se je povprečna vrednost zmanjšala na 48,19 oziroma na 80 % vrednosti pred tretmajem, po drugi kontroli na 45 oziroma na 75 % in po tretji na 41,95 oziroma 70 %. Povprečna vrednost VAS se je tako v obdobju pred tretmajem do prve kontrole zmanjšala za 20 % glede na začetno povprečno vrednost in na 30 % glede na zadnjo kontrolo.



Slika 7. Povprečna vrednost vprašalnika HIT-6

Vir: lastni vir, 2022

Podobne vrednosti kot z vprašalnikom MIDAS smo dobili tudi z vprašalnikom MSQ na rednih kontrolah pri tistih 20 kandidatih, ki so imeli kronične izčrpavajoče glavobole. Poprečni izhodiščni rezultat je bil 41,65 in se je izboljšal na 22,6 (45 %) po prvi, na 18,8 (55 %) po drugi in na 15,45 (63 %) po tretji zadnji kontroli.

Na dosedanjih rednih mesečnih kontrolah smo opazili tudi veliko drugih izboljšanj pri preiskovancih, ko se primerjajo podatki v splošnem vprašalniku pred tretmajem. Najbolj so bili zadovoljni z opazno boljšo držo, boljšim spanjem in osredotočenostjo ter boljšo fizično zmogljivostjo. Težave z omoticiami, vrtoglavicami, ravnotežjem, aritmijami, težkim dihanjem in mravljinčenjem so se zmanjšale. Mlajši preiskovanci so navajali tudi izboljšanje vida, sluha, vonja in okusa. Splošno počutje je bilo boljše. Na vsaki kontroli smo zbrali podatke z intervjuji, zato smo se odločili, da se v prihodnje še posebej osredotočimo na spremljanje in statistično obdelavo podatkov iz splošnega vprašalnika. Ne nazadnje se na vsaki kontroli po tem vprašalniku kaže občutno izboljšanje, posebej pri vprašanih v povezavi z bolečinami in glavoboli, kar je namen te raziskave.

## RAZPRAVA

V omejeni kohorti 63 preiskovancev z glavoboli po masaži zatilja po metodi HumanUP nastala statistično pomembna sprememba v primarnem izidu. Pri 87,5 % preiskovancev se je po prvem tretmaju zmanjšala bolečina pri glavobolu, merjena z lestvico VAS, in sicer za 42 %, po drugem tretmaju za 53 % in po tretjem tretmaju za 77 %. Vrednosti vprašalnika HIT-6 so se zmanjšale za 20 % po prvem, za 25 % po drugem in za 30 % po tretjem tretmaju. Še boljše so bile vrednosti vprašalnika MIDAS, ki so pokazale izboljšanje za 53 % po treh in za 66 % po šestih mesecih. Vrednosti lestvice MIDAS so bile v naši raziskavi močno v korelaciji z vrednostmi vprašalnika MQS s 55 % po treh in s 63 % po šestih mesecih, in sicer pri tistih osebah, ki so imele močne izčrpavajoče glavobole in ki so najbolj zadovoljne s splošnim stanjem po tretmaju. Merjenja antefleksije, retrofleksije in notranje rotacije so pokazala izboljšanje gibljivosti za najmanj 25 % do celo več kot 50 % že po prvem tretmaju, od 41 do 63 % po drugem in celo od 53 do 85 % po tretjem tretmaju. Tudi vrednosti antefleksije in retrofleksije so v naši raziskavi v močni korelaciji, kar je razvidno iz prikazanih tabel. Sklepamo lahko, da izboljšanje gibljivosti cervikalnega dela hrbtenice pozitivno vpliva na zmanjševanje intenzivnosti in konstantnosti zatilnih glavobolov.

Rezultati naše študije v primerjavi s podobnimi, npr. NUCCA (7), so bistveno boljši v zmanjševanju intenzivnosti in konstantnosti glavobolov ter zvišanju kakovosti življenja preiskovancev po tretmaju po metodi HumanUP. Rezultati študije NUCCA kažejo, da je interakcija atlasične preusmeritve lahko povezana z zmanjšanjem pogostosti migrene in s precejšnjim izboljšanjem kakovosti življenja, kar povzroča precejšnje zmanjšanje invalidnosti zaradi glavobola, kot je opaženo v tej kohorti (8). Zato želimo zaradi same učinkovitosti verificirati rezultate nove masažne metode HumanUP pri zdravljenju glavobolov.

Na osnovi rezultatov lahko rečemo, da ima masaža zatilja po metodi HumanUP pozitiven vpliv na osebe z glavoboli in zmanjšuje glavobole za več kot 50 % po treh in za 77 % po šestih mesecih tretmajev. Preliminarni rezultati raziskave kažejo, da se pri preiskovancih po tretmajih HumanUP zmanjšuje intenzivnost in konstantnost glavobolov ter bolečin v zatilju, kar pomembno vpliva na kakovost njihovega življenja. Poleg tega je opazna v močni korelaciji tudi boljša gibljivost cervikalnega dela hrbtenice.

Navedeno se dogaja zaradi sproščanja zatilnih mišic po masaži zatilja po metodi HumanUP in zaradi boljše skladnosti atlantookcipitalnega sklepa, kar vpliva na boljšo prehodnost sistema CSF ali CNS ter kardiovaskularnega sistema in funkcionalnost cervikalnega dela hrbtenice.

V tej kohorti je bilo opazno tudi izboljšanje, značilno za zdravstvena stanja v povezavi z glavoboli. Na rednih kontrolah so se naši preiskovanci med pogovorom pohvalili, da nimajo več težav z vrtoglavicami, aritmijami, siljenjem na bruhanje ter da bolje spijo, imajo boljše osredotočenost, ravnovesje, fizično

zmogljivost ... Opazna so bila večja izboljšanja v bližini atlasa po prvi kontroli. Po drugi kontroli po treh mesecih so bili zelo zadovoljni glede bolečin v hrbtenici, medenici, kolenih in stopalih ter glede mravljinčenja oziroma izboljšanja v predelih od atlasa navzdol.

Zaradi epidemije covid-19 v času raziskave smo zaznali težavo pri spremljanju odgovorov v vprašalnikih MSQ, MIDAS in HIT-6 na rednih kontrolah po enem mesecu, posebej pa po treh mesecih. Opazili smo, da določeni segmenti teh vprašalnikov, ne pa vsi, ne ustrezajo omejitvam, ki smo jih bili deležni v času epidemije covid-19. Vprašalniki so namreč poleg intenzivnosti in števila dni z glavoboli specializirani tudi za spremljanje kakovosti življenja preiskovancev z glavoboli. Teh vrednosti zaradi takratnih okoliščin v povezavi z epidemijo covid-19 enostavno ni bilo mogoče realno spremljati in jih moramo obravnavati z rezervo. Do takšnih zaključkov pa nismo prišli pri ocenah odgovorov o intenzivnosti glavobolov, ki nam jih prikazuje lestvica VAS. Ta ocena je neodvisna od vpliva epidemioloških razmer. Pokazala se je tudi večja potreba po dodatni svetovalni podpori v času raziskave pri odgovorih na lestvici VAS, posebej pri starejših preiskovancih.

## ZAKLJUČEK

Raziskava masaže zatilja po metodi HumanUP poteka enkrat mesečno na polikliniki v Mariboru, Medico consulting, d. o. o. Rezultati dokazujejo, da je metoda HumanUP poleg uspešnosti izrazito neagresivna, neškodljiva in jo preiskovanci dobro prenašajo. Za dokončanje raziskave bo potreben večji reprezentativni vzorec in verjetno MRI ali CT slikanje atlantookcipitalnega sklepa, ki bi najbolj natančno pokazalo razliko v skladnosti in prehodnosti atlantookcipitalnega sklepa pred metodo HumanUP masaže zatilja in po njej. Zato predlagamo razširitev znanstvene metodologije v raziskavi. Vključevali bomo zgolj preiskovance, ki bodo imeli predhodno opravljeno radiološko diagnostiko vratnega dela hrbtenice. Za večjo znanstveno zanesljivost pridobljenih podatkov v razširjenem raziskovalnem procesu bomo predlagali kontrolno skupino.

Pokazali smo povezavo med funkcionalnostjo cervikalnega dela hrbtenice in zatilnimi glavoboli ter možne načine odprave tega problema v prihodnje. Dokazali smo, da je tehnika masaže zatilja po metodi HumanUP strokovno preprost, a učinkovit pristop v doseganju boljše funkcionalnosti cervikalnega dela hrbtenice ter da zmanjšuje intenziteto in konstantnost glavobolov. Pričakujemo, da bodo na omenjenem področju po opravljeni pilotski študiji narejene še številne znanstvene raziskave v sodelovanju s številnimi vejami medicine v znanstvenih institucijah – na univerzah doma in po svetu, ki bodo potrdile pomen pravilnega položaja prvega vratnega vretenca in njegov vpliv na splošno stanje – zdravje posameznika in družbe.

Glede na aktualnost problematike vpliva zatilnih glavobolov na kakovost življenja posameznika in družbe ter glede na pomanjkljivosti dosedanjih tehnik ter posledično uporabe večjega odmerka ali števila medikamentov v času glavobolov bi bila smiselna uporaba manualno-fizioterapevtskih tehnik oz. metod, ki bi bile bolj učinkovite in prijazne do preiskovancev in okolja. Ta potencial vsekakor ima ter na nov kreativen način ponuja specialna fizioterapevtska tehnika masaže zatilja po metodi HumanUP.

## LITERATURA

1. *Atlas of headache disorders and resources in the world 2011*. (2011). Geneva: WHO Press. Pridobljeno s <https://www.who.int/publications/i/item/9789241564212>.
2. Avsec M, Zupan M. Glavobol. V P. Strnad VP, Baznik Š, ur. Zbornik: 5. letnik. Šola urgence 2017: Zreče. 1. in 2. december 2017. Ljubljana: Slovensko združenje za urgentno medicino. 2017: 16–23.
3. Rice ASC, Smith BH, Blyth FM. (Pain and the global burden of disease. *The Journal of the International Association for the Study of Pain*. 2016; 157(4), 791–6. [Citirano april 2023] Dosegljivo na: [https://journaljms.lww.com/pain/Citation/2016/04000/Pain\\_and\\_the\\_global\\_burden\\_of\\_disease.6.aspx](https://journaljms.lww.com/pain/Citation/2016/04000/Pain_and_the_global_burden_of_disease.6.aspx).
4. Turk Z, Plaskan L. (2007). *Manual management of cervicogenic headache*. V ISPRM: abstracts / 4th World Congress of the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine, June 10-14, 2007, Seoul, Korea. Seoul: Organizing committee of ISPRM. 2007: 193.
5. Rosa S, Baird JW, Harshfield D, et al. Craniocervical junction syndrome: anatomy of the craniocervical and atlantoaxial junctions and the effect of misalignment on cerebrospinal fluid flow. London: IntechOpen; 2018 [citirano april 2023]. Dosegljivo na: <https://www.intechopen.com/chapters/58783>.
6. Dankmeijer J, Rethmeier BJ. The lateral movement in the atlanto – axial joints and its clinical significance. *Acta Radiologica*. 1943; 24(1): 55–66.
7. Palmer J, Dickholtz M. Improvement in Radiographic Measurements, Posture, Pain & Quality of Life in Non-migraine Headache Patients Undergoing Upper Cervical Chiropractic Care: A Retrospective Practice Based Study. *NUCCA J. Vertebral Subluxation Res*. 2009; 4: 1–11.
8. Woodfield HC, Hasick DG, Becker W J, et al. (2015). Effect of atlas vertebrae realignment in subjects with migraine: an observational pilot study. *Biomed Research International*, 2015: 630472. [Citirano april 2023] Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4689902/>.
9. Bakris G, Dickholtz M, Meyer P, et al. Atlas vertebra realignment and achievement of arterial pressure goal in hypertensive patients: a pilot study. *Journal of Human Hypertension*. 2007; 21: 347–352.
10. Bueß-Kovács H. *Krankheitsursache empfindliches Genick*. Rottenburg: Kopp Verlag. 2019.
11. Rigler I, Košir M. Nevrološki pregled in urgentni zdravnik. Strnad VP, Baznik Š, Prosen G, ur. Zbornik: 5. letnik / Šola urgence 2017, Zreče, 1. in 2. december 2017: 11–5.
12. Turk Z. Glavobol: zdravnik vam svetuje. Večer. 1984; 12. december: 17.
13. Jakovljević M, Hlebš S. *Meritve gibljivosti sklepov, obsegov in dolžin udov*. Ljubljana: Zdravstvena fakulteta; 2017.
14. Jakovljević M, Knjific T. *Test telesne pripravljenosti za starejše: kratka navodila za izvajalce poglobljenega testiranja za starejše*. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje. 2015.
15. HumanUP. (b. d.). Pridobljeno s <http://www.namestitev-atlasa-humanup.si/>





# VIZUALNI SNEG: POGOST SPREMLJEVALEC MIGRENE

## VISUAL SNOW: A HIGH COMORBIDITY WITH MIGRAINE

*Miha Sevšek, Lumi Xhevat, Helena Skačej-Friedrich*

### POVZETEK

#### Uvod

Vizualni sneg (VS) je vrsta vidne halucinacije, ki jo pogosto spremljata migrena in šumenje v ušesih. Pri bolnikih, ki trpijo za VS, je vidno polje zapolnjeno s številnimi difuznimi drobnimi migetajočimi pikami, ki so navadno črno-bele, se ne združujejo in ne spreminjajo velikosti. Pojav je lahko prisoten ves dan, neodvisno od osvetlitve, in vztraja tudi pri zaprtih očeh. Zaznave bolniki opisujejo kot statiko na starih katodnih ekranih. VS lahko spremljajo še druge vidne zaznave, kot so palinopsija, fotofobija, niktalopija ali okrepljeni entoptični pojavi. Kadar sta pridruženi še vsaj dve od teh in simptomi niso skladni s tipično migreno z avro, govorimo o sindromu vizualnega snega. Simptomi se navadno pojavijo v poznih najstniških letih in zgodnji odrasli dobi ter so enako pogosti pri obeh spolih in vseh rasah. Patofiziološke raziskave kažejo tako na funkcionalne in anatomske spremembe v ekstrastriatnem korteksu kot tudi na disfunkcijo asociacijskega korteksa, talamo-kortikalnih poti in mreže mirujočega stanja.

#### Prikaz primera

Osemnajstletni bolnik je bil pregledan v oftalmološki ambulanti zaradi pojava v vidnem polju, ki ga spominja na sneženje na televizorju. Prisoten je že, odkar pomni, nikoli ne izgine, spreminja se le njegova intenzivnost. Med vožnjo avtomobila je manj moteč. Z vidom je sicer zadovoljen. Ni opažal plavajočih motnjav, v temi ne vidi slabše, svetloba ga ne moti. Pri zaprtih očeh včasih zaznava svetlobo. Že dalj časa sliši tudi zvonjenje v ušesih. Do zdaj ni imel pridruženih glavobolov. Sicer je zdrav. V družini razen nošenja očal nimajo težav z očmi.

Ob pregledu je bila vidna ostrina po Snellenovih optotipih obojestransko 1,2–1,5p s.c., bulbomotorika ni bila omejena, zrkli sta bili v ortoforiji. Opravil je preiskavo vidnega polja po Goldmannu, pri čemer ni bilo prisotnih izpadov ali zožitev. Pregled sprednjih delov in očesnega ozadja ni pokazal odstopanj od normalnega očesnega statusa. Naredil je tudi slikovne preiskave mrežnice (optično koherentno tomografijo, avtofluorescenčno slikanje), ki prav tako niso pokazale morebitnih sprememb.

Na podlagi tipične klinične slike in normalnega oftalmološkega statusa je bila postavljena diagnoza suma na VS.



## Razprava

Kot samostojna entiteta je bil VS prvič opisan šele leta 1995. Zaradi epidemiološke povezanosti z migreno zavro so diagnostični kriteriji za postavitve diagnoze od leta 2013 vključeni v mednarodno klasifikacijo glavobolov. Zaradi navadno normalnih izvidov oftalmološkega in nevrološkega pregleda ter slikovne diagnostike so bolniki pogosto napačno diagnosticirani s persistentno migrensko avro, zlorabo halucinogenih substanc ali psihosomatsko motnjo.

VS se lahko pojavlja tudi ob jemanju nekaterih zdravil (inhibitorjev protonske črpalke, ciprofloksacina, tamoksifena, testosterona, escitaloprama, i. v. steroidih, rekreacijskih drog), v sklopu nevroloških bolezni (po poškodbi glave, neurodegenerativnih boleznih, kapi, okcipitalni epilepsiji, Creutzfeldt-Jakobovi bolezni, protiteles proti glicinskemu receptorju) ter prizadetosti očesnih struktur (mrežnične distrofije, atrofiji rumene pege ali živca, uveitisu, odstopu steklovine). Stimulirajoče snovi, atipični antidepresivi, rekreacijske droge in alkohol pa lahko poslabšajo simptome VS.

Trenutno učinkovitega zdravljenja za VS še ni na voljo, saj se večina preizkušenih zdravil ni izkazala za učinkovita. Najpogosteje uporabljena antiepileptika lamotrigin in topiramid sta stanje pri tretjini bolnikov še poslabšala.

Za izključitev ogrožajočih stanj in postavitve diagnoze VS so potrebni natančna anamneza, nevrološki in nevrooftalmološki pregled ter včasih tudi dodatna slikovna diagnostika.

Pri našem bolniku smo na podlagi anamneze, normalnega statusa, zanikanja predhodnih poškodb, jemanja zdravil ali zlorabe prepovedanih substanc tako lahko z veliko verjetnostjo postavili diagnozo VS. Za dokončno potrditev čaka še na elektrofiziološke preiskave vida.

**Ključne besede:** migrena, vidne halucinacije, vizualni sneg

## SUMMARY

### Introduction

Visual Snow (VS) is a type of visual hallucination that is often accompanied by migraines and ringing in the ears. In patients who suffer from VS, the visual field is filled with numerous tiny diffuse flickering dots, which are usually black and white, do not merge and do not change size. The phenomenon can be present throughout the day, regardless of lighting conditions, and persists even when the eyes are closed. Patients describe the perception as like static on old cathode ray screens. VS can be accompanied by other visual symptoms, such as palinopsia, photophobia, nyctalopia, or enhanced entoptic phenomena. When at least two of these are present, and they are not consistent with a

typical migraine aura, it is called Visual Snow Syndrome. Symptoms usually appear in the late teenage years and early adulthood and are equally common in both sexes and all races. Pathophysiological research suggests functional and anatomical changes in the extrastriate cortex, as well as dysfunction of the association cortex, thalamo-cortical pathways, and the salience network.

## **Case Report**

An 18-year-old patient was examined at an ophthalmology outpatient clinic for a visual disturbance resembling static on a television screen. The phenomenon has been present for as long as he can remember and never disappears, only changes in intensity and is less bothersome while driving. The patient is otherwise satisfied with his vision. He reports no other visual symptoms such as floaters or photopsia and has no difficulty seeing in the dark. Occasionally, he perceives light with his eyes closed. Tinnitus has also been present for some time, but the patient has not experienced any associated headaches. He has no other known illnesses and, apart from wearing glasses, his family members have no significant medical history.

During the examination, the visual acuity measured using Snellen charts was bilateral 1.2-1.5p s.c., there were no limitations in eye movements, and the cover test was negative. The Goldmann visual field test did not show any defects or narrowing. Examination of the anterior parts of the eye and fundus did not reveal any deviations from the normal status. Retinal imaging tests (optical coherence tomography and autofluorescence imaging) also did not show any abnormalities.

Based on the typical clinical presentation and normal ophthalmological status, the diagnosis of suspected VS was made.

## **Conclusion**

As an independent entity, VS was first described in 1995. Due to its epidemiological association with migraine with aura, the diagnostic criteria for diagnosis have been included in the International Classification of Headache Disorders since 2013. Due to the usually normal results of ophthalmological and neurological examinations and imaging diagnostics, patients are often misdiagnosed with persistent migraine aura, hallucinogenic substance abuse, or psychosomatic disorders.

VS can also occur with the use of certain medications (proton pump inhibitors, ciprofloxacin, tamoxifen, testosterone, escitalopram, i.v. steroids and recreational drugs), in the context of neurological diseases (head injury, neurodegenerative diseases, stroke, occipital epilepsy, Creutzfeldt-Jakob disease and antibodies against the glycine receptor), and other ocular

diseases (retinal dystrophies, macular or optic atrophy, uveitis and vitreous detachment). Stimulants, atypical antidepressants, recreational drugs and alcohol can also worsen VS symptoms.

Currently, there is no effective treatment available for VS, as most tested drugs have not been proven effective. The most used antiepileptic drugs, lamotrigine and topiramate, worsened the condition in one-third of patients.

To diagnose VS, it is necessary to first rule out other potentially dangerous conditions. This requires a detailed medical history, as well as thorough neurological and neuro-ophthalmological examinations, with additional imaging diagnostics as required.

The patient was diagnosed with suspected VS based on his medical history, normal examination results, denial of previous injuries, medication use, or illegal substance abuse. In order to confirm the diagnosis, the patient will undergo electro-physiological vision tests.

**Keywords:** migraine, visual hallucinations, visual snow

## **LITERATURA**

1. *Puledda, Francesca et al. Visual snow syndrome: A clinical and phenotypical description of 1,100 cases. Neurology. 2020; 94(6): e564–e574.*
2. *Hang C, Leishangthem L, Yan Y. Not All Cases of Visual Snows are Benign: Mimics of Visual Snow Syndrome. Neuropsychiatr Dis Treat. 2021; 17: 3293–300.*

# VLOGA DELOVNEGA TERAPEVTA IN FIZIOTERAPEVTA PRI OBRAVNAVI BOLNIKA Z MIGRENO - IZKUŠNJE IZ TUJINE

## THE ROLE OF OCCUPATIONAL THERAPISTS AND PHYSIOTHERAPISTS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH MIGRAINE - EXPERIENCES FROM ABROAD

*Dragan Narić, Klavdija Možina, Sanja Šušterič*

### POVZETEK

Migrena je pogosto razširjena med delovno in najbolj produktivno populacijo, kar posledično manifestira slabšo učinkovitost na delovnem mestu ali odsotnost z njega in zmanjšano udeležbo pri aktivnostih v družbenem in domačem okolju. Multidisciplinarni pristop k bolniku z migreno prispeva k boljšim rezultatom in bolj zadovoljnim bolnikom, kar govorijo prakse iz tujine. Bolnik je tako aktivno udeležen pri reševanju svoje bolezni, hkrati pa ga podpira tudi medikamentozna terapija.

CHAMP (Calgary Headache Assessment and Management Program) je le eden od multidisciplinarnih programov, ki ga v tujini izvajajo tudi delovni terapevti. Znotraj multidisciplinarnega pristopa strankam zagotavlja strategije in prevzem aktivne vloge pri upravljanju in nadzoru nad simptomi migrene. Delovni terapevt pomaga bolniku vzpostaviti ali obnoviti opravljanja aktivnosti, ki so mu pomembne, in doseči zadovoljivo ravnovesje med aktivnostmi skrbi zase, produktivnosti in prostega časa.

Pri bolnikih s pogostimi migrenami se uporablja profilaktično zdravljenje. Ena od možnih oblik pomoči je aerobna vadba, ki jo z bolnikom izvaja fizioterapevt. Pregled literature na temo aerobne vadbe pri bolnikih z migreno kaže na precejšnje zmanjšanje števila dni migrene s povprečnim zmanjšanjem za  $0,6 \pm 0,3$  dneva migrene/mesec. Pri obravnavah se uporabljajo različne intenzivnosti vadbe.

Omenjeni program in vadba fizioterapije za obvladovanje simptomov migrene v kombinaciji z medikamentozno terapijo lahko prispevata k zmanjšanju pogostosti in intenzivnosti migren, zmanjšanju nezmožnosti in izboljšanju kvalitete življenja.

**Ključne besede:** aerobna vadba, CHAMP, delovna terapija, fizioterapija, migrena, profilaktično zdravljenje, program, strategije, upravljanje

### SUMMARY

Migraine is often widespread among working people and the most productive parts of the population, which in turn manifests as reduced efficiency at work



or absence, as well as reduced participation in activities in the social and domestic environments. A multidisciplinary approach to a migraine patient brings better results and more satisfied patients, as practices from abroad suggest. In this way, the patient is actively involved in solving their illness, and at the same time is supported by medication therapy.

CHAMP (the Calgary Headache Assessment and Management Program) is just one of the multidisciplinary programs that occupational therapists implement abroad. Within a multidisciplinary approach, it offers its clients strategies and an active role in the management and control of migraine symptoms. The occupational therapist helps the patient establish or restore activities that are important to them and achieve a satisfactory balance between self-care activities, productivity and leisure time.

Prophylactic treatment is used in patients with frequent migraines. One of the possible forms of help is aerobic exercise, which a physiotherapist performs with the patient. A review of the literature on the topic of aerobic exercise in migraine patients shows a significant reduction in the number of migraine days with an average reduction of  $0.6 \pm 0.3$  migraine days/month. Different intensities of exercise are used in the treatments.

This program and the use of physiotherapy for the control of migraine symptoms in combination with drug therapy can contribute to reducing the frequency and intensity of migraines, reducing disability and improving the quality of life.

**Keywords:** aerobic exercise, CHAMP, management, migraine, occupational therapy, physiotherapy, preventive treatment, program, strategies

## LITERATURA

1. Lemmens J, Joke DP, Timia VS, et al. *The effect of aerobic exercise on the number of migraine days, duration and pain intensity in migraine: a systematic literature review and meta-analysis.* *J Headache Pain.* 2019; 20(1): 16.
2. McLean A, Coutts K. *Occupational therapy: Self-management for people with migraines.* *Occupational therapy Now.* Sept, 2011; Volume 13.5: 5.



## MIGRENA 5 – ZDRAVLJENJE PRIMERA Z INDIVIDUALIZIRANO KLASIČNO HOMEOPATIJO Z ZAPOREDJEM TREH HOMEOPATSKIH ZDRAVIL – POROČILO PRIMERA

### MIGRAINE 5 – TREATMENT OF CASE WITH INDIVIDUALISED CLASSICAL HOMEOPATHY USING A SEQUENCE OF THREE HOMEOPATHIC MEDICINES – A CASE REPORT

*Katarina Lucija Glas*

#### **POVZETEK**

#### **Vsebina**

Migrena osebe, katere individualizirano klasično homeopatsko zdravljenje (1) je prikazano s plakatom, je bila diagnosticirana 15 let pred začetkom tega zdravljenja. Zaradi težav je oseba večkrat obiskala urgentne centre. Z antidepresivno terapijo ni pričela in specifične farmakološke terapije s sumatriptanom ni želela jemati, ker ni bila vedno učinkovita. Pomagala je svečka ketoprofena, po kateri so težave izzvenele v 24 urah, po čemer pove, da se je naslednji dan počutila »zadeta v dobrem smislu«. Če tega ne bi vzela, »bi umrla zaradi glavobola«. Doda, da pozna ljudi, ki so poskušali narediti samomor zaradi glavobola, a take namere zanika.

#### **Metode**

Plakat prikazuje povzetek poročila primera individualiziranega klasičnega homeopatskega zdravljenja osebe skladno s HOM-CASE CARE (2) smernicami. Te vključujejo popis MONARCH (MODified NARAnjo Criteria in Homeopathy), ki omogočajo ocenjevanje, ali je terapevtski učinek mogoče pripisati homeopatski medicini.

#### **Rezultati**

Rezultat popisa MONARCH za obravnavo, usklajen z neodvisnim zdravnikom homeopatom, je bil +8 na lestvici od -6 do +13.

#### **Zaključki**

Rezultat popisa MONARCH predlaga domnevo, da je individualizirana klasična homeopatska medicina pripomogla h kliničnemu izboljšanju v prikazanem primeru ob specifičnem homeopatskem zdravljenju s predpisanimi tremi zaporednimi homeopatskimi zdravili v času od julija 2022 do marca 2023.

**Ključne besede:** individualizirana klasična homeopatija, migrena, poročilo primera

## **SUMMARY**

### **Background**

The migraine in the case treated using individualised classical homeopathy (1), presented by the poster, was diagnosed 15 years before it started. The health problem led to recurrent visits to urgent care centres, as the prescribed antidepressant and specific pharmacologic treatment with sumatriptan was rejected due to therapeutic inefficiency. Ketoprofen was helpful to the extent that the problems faded away in 24 hours, but left a feeling “as of being stoned in a positive sense the next day”. Additionally, the person stated that “death would be imminent” if ketoprofen was not used. The person knew people who had tried to commit suicide because of headaches, but such intentions were denied.

### **Methods**

The poster presents a summary of a case report following the individualised classical homeopathic treatment of a migraine case according to the HOM-CASE CARE (2) guidelines. These include the MONARCH (MODified NARAnjo Criteria in Homeopathy) inventory that enables an assessment of whether the therapeutic effect can be attributed to the homeopathic medicine.

### **Results**

The score of the MONARCH inventory, agreed with an independent homeopathic doctor, was +8 on the scale from -6 to +13.

### **Conclusions**

The result of the MONARCH inventory suggests that individualised classical homeopathic medicine could have been the cause of the clinical improvement of the case following specific treatment with a sequence of three different homeopathic medicines between July 2022 and March 2023.

**Keywords:** case report, individualised classical homeopathy, migraine



## LITERATURA

1. Mahesh S, Glas KL. Migrena–In: Žvan B, Migrena 2018/Migraine 2018: Collection of Scientific Papers of International Experts and a Textbook for Doctors, Health Professionals and Students of Medicine and Health Sciences. Ljubljana: Society for the Prevention of Cerebral and Vascular Diseases; 2018: 195-196,[Cited March 9, 2023], available from: <https://www.dlib.si/details/URN:NBN:SI:DOC-PR3PDVQK>
2. van Haselen RA. Homeopathic clinical case reports: development of a supplement (HOM-CASE) to the CARE clinical case reporting guideline. *Complementary Therapies in Medicine*, 2016;25:78–85, available from: [https://www.researchgate.net/publication/291014075\\_Homeopathic\\_clinical\\_case\\_reports\\_Development\\_of\\_a\\_supplement\\_HOM-CASE\\_to\\_the\\_CARE\\_clinical\\_case\\_reporting\\_guideline](https://www.researchgate.net/publication/291014075_Homeopathic_clinical_case_reports_Development_of_a_supplement_HOM-CASE_to_the_CARE_clinical_case_reporting_guideline)



## SEZNAM SODELUJOČIH DRUŽB

---

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.

Eli Lilly farmacevtska družba, d. o. o.

Pfizer Luxembourg SARL, podružnica Ljubljana

PLIVA / TEVA

NOVARTIS PHARMA SERVICES INC. Podružnica v Sloveniji

Lundbeck-Pharma d.o.o.

# ZAUPAJTE ZDRAVILU BOTOX®

(prašek za raztopino za injiciranje,  
botulinski toksin tipa A)

PREIZKUŠENEMU IN PREVERJENEMU  
ZDRAVILU ZA KRONIČNO MIGRENO

“ Ali sem imela napad migrene  
ali pa sem živela v strahu  
pred njim. Zdaj je "normalno"  
zame dobilo nov pomen. ”

- Anja\*, oseba s kronično migreno

Zdravilo BOTOX (prašek za raztopino za injiciranje, botulinski toksin tipa A) je indicirano za ublažitev simptomov kronične migrene pri odraslih, ki izpolnjujejo merila (glavoboli  $\geq 15$  dni na mesec, od katerih je najmanj 8 dni migrenskih), pri bolnikih, ki se ne odzivajo ustrezno na profilaktična zdravila proti migreni ali jih ne prenašajo.<sup>1</sup>

\*Anja je lik, predstavljen le v ilustrativne namene. Njene lastnosti temeljijo na značilnih bolnikih s kronično migreno.

Datum prijave: november 2022  
SI-BCM-220002

Pripravilo podjetje AbbVie.  
SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST.

abbvie

BOTOX®

# SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

## BOTOX 50 Allerganovih enot prašek za raztopino za injiciranje

## BOTOX 100 Allerganovih enot prašek za raztopino za injiciranje

## BOTOX 200 Allerganovih enot prašek za raztopino za injiciranje

**Kakovostna in količinska sestava:** Botulinski toksin\* tipa A, 50 Allerganovih enot/vialo; Botulinski toksin\* tipa A, 100 Allerganovih enot/vialo; Botulinski toksin\* tipa A, 200 Allerganovih enot/vialo (\* iz *Clostridium botulinum*).

**Terapevtske indikacije:** Zdravilo BOTOX je indicirano za zdravljenje: • **NEVROLŠKIH BOLEZNI:** Zdravilo Botox je indicirano za simptomatsko zdravljenje: lokalne spastičnosti gležnja in stopala pri ambulantnih pediatrskih bolnikih s cerebralno paralizo, starih dve leti ali več, kot dodatke k rehabilitacijski terapiji, lokalne spastičnosti dleznosti in rok pri odraslih bolnikih po možganski kapi, lokalne spastičnosti gležnja in stopala pri odraslih bolnikih po možganski kapi, blefarospazma, hemifacialna spazma in s tem povezanih lokalnih distonij, cervikalne distonije (spastične tortikolis), ublažitve simptomov kronične migrene pri odraslih, ki izpolnjuje merila (glavoboli)  $\geq 15$  dni na mesec, od katerih je najmanj 8 dni migrenskih, pri bolnikih, ki se ne odzivajo ustrezno na profilaktična zdravila proti migreni ali jih ne prenašajo. • **Bolezni sečnega mehurja:** idiopatskega prekomerno aktivnega sečnega mehurja s simptomi urinske inkontinence, iščanja in pogostega uriniranja pri odraslih bolnikih, ki se ne odzivajo ustrezno na antiholinergična zdravila ali jih ne prenašajo; urinske inkontinence pri odraslih z nevrogeno prekomerno aktivnim detruzorjem, ki se kaže v nevrogenem sečnem mehurju, zaradi stabilne poskodbe subcervikalne hrbtnice; ali multiple skleroze. • **Bolezni kože in kožnih pripretek:** trajne hude primarne hiperhidroze pazduhe, ki vpliva na vsakodnevne dejavnosti in se ne odziva na lokalno zdravljenje. • **Odmerjanje in način uporabe:** Odmerjanje: Enote botulinskega toksina pri različnih zdravilih niso medsebojno zamenljive. Odmerki, priporočeni v Allerganovih enotah, se razlikujejo od odmerkov drugih zdravil z učinkovino botulinskega toksina. Kronično migreno mora diagnosticirati nevrolog in tudi zdravilo BOTOX se sme aplikirati izključno pod nadzorom nevrologa, ki je specializiran za zdravljenje kronične migrene. **Starejši bolniki:** Za uporabo pri starejših bolnikih ni potrebna prilagoditev odmerka. Začetni odmek mora biti skladen z najnižjim priporočenim odmerkom za posamezno indikacijo. Pri ponovnih injiciranjih uporabiti najnižji priporočen odmek z najdaljšim klinično indiciranim intervalom med posameznimi injiciranjimi. Starejši bolniki, ki imajo obsežno anamnezo in sočasno jemljejo še druga zdravila, je treba zdraviti previdno. Obstajajo omejeni klinični podatki pri bolnikih, starejših od 65 let, ki so se zdravili z zdravilom BOTOX zaradi spastičnosti zgornjega in spodnjega uda po možganski kapi. **Pediatrska populacija:** Varnost in učinkovitost zdravila pri indikacijah, ki niso opisane za pediatrsko populacijo v poglavju 4.1 SmPC, nista bili dokazani. Priporočila za odmerjanje ni mogoče podati za druge indikacije, razen za pediatrsko lokalno spastičnost, povezano s cerebralno paralizo. Trenutno razpoložljivi podatki za indikacije so opisani v poglavjih 4.2, 4.4, 4.8 in 5.1 SmPC in v tabeli (poglavje 4.2 SmPC). Zdravilo BOTOX smejo dajati le zdravniki, ki imajo izkušnje z ocenjevanjem in zdravljenjem pediatrske fokalne spastičnosti in kot del strukturalnega programa rehabilitacije. **Pomembne informacije:** Če med enim postopkom injiciranja uporabite različne velikosti vial z zdravilom BOTOX, pazite, da boste pri pripravi določenega števila enot na 0,1 ml uporabili pravilno količino raztopine za redčenje. **Količina raztopine za redčenje** pri zdravilu BOTOX 50 Allerganovih enotami, Botox s 100 Allerganovih enotami in Botox s 200 Allerganovih enotami se razlikuje. Vsaka brizga mora biti ustrezno označena. Zdravilo BOTOX morate pripraviti s sterilno fiziološko raztopino brez konzervansov. Za redčenje zdravila BOTOX v vialah s 50, 100 in 200 Allerganovih enotami za vse indikacije glejte SmPC poglavje 4.2. **Način uporabe:** Za podrobna navodila za vsako od opisanih indikacij glejte SmPC poglavje 4.2. Zdravilo BOTOX smejo aplikirati samo zdravniki z ustreznimi kvalifikacijami ter strokovnim znanjem o zdravljenju in uporabi zahtevane opreme. Za vse indikacije niso bile določene splošno veljavne optimalne ravni odmerkov in število mest injiciranja v mišico. V takih primerih mora posamezne režime zdravljenja določiti zdravnik. Optimalne ravni odmerkov odloži s titriranjem, vendar pa ne smete preseči priporočene največjega odmerka. **NEVROLŠKE BOLEZNI:** **Fokalna spastičnost spodnjega uda pri pediatrskih bolnikih:** Priporočila je lokalizacija prizadetih mišic s tehnikami, kot so elektromiografsko vodenje igle, stimulacija živcev ali ultrazvok. Pred injiciranjem se lahko s lokalno praznino ali lokalno anestezijo v kombinaciji z minimalno ali zmerno sedacijo. Varnost in učinkovitost zdravila BOTOX pri zdravljenju otroške spastičnosti nista bili ocenjeni v splošni anesteziji ali globoki sedaciji/analgeziji. **Fokalna spastičnost zgornjega uda, povezana z možgansko kapjo, pri odraslih:** Morda bo koristna lokalizacija prizadetih mišic z elektromiografskim vodenjem ali stimulacijo živcev od ultrazvočnih tehnikami. Če uporabite več mest injiciranja, ima zdravilo BOTOX lahko enakomerniši stik z ožvinitvenimi deli mišice, kar je še posebej koristno pri velikih mišicah. **Fokalna spastičnost spodnjega uda, povezana z možgansko kapjo, pri odraslih:** Morda bo koristna lokalizacija prizadetih mišic z elektromiografskim vodenjem ali tehnikami stimulacije živcev. Če uporabite več mest injiciranja, ima zdravilo BOTOX lahko enakomerniši stik z ožvinitvenimi deli mišice, kar je še posebej koristno pri velikih mišicah. **Blefarospazem/hemifacialni spazem:** Elektromiografsko vodenje ni potrebno. Bolnike s hemifacialnim spazmom ali boleznimi VII. živca morate zdraviti kot bolnike z enostranskim blefarospazmom, pri čemer lahko po potrebi zdravilo injicirate še v druge prizadete mišice obraza (npr. zygomaticus major, orbicularis oris). **Cervikalna distonija:** Med kliničnimi preskušanjimi zdravljenja cervikalne distonije so zdravilo BOTOX običajno injicirali v sternokleidomastoideusno mišico, levator scapulae, scalene, splenius capitis, semispinalis, longissimus in/ali trapazne mišice. Ta seznam ni izčrpen, saj je lahko prizadeta distonija tudi v drugih, ki nadzorujejo položaj glave in zato zahteva zdravljenje. V primumi težavi pri izoliranju posameznih mišic je treba izvesti injiciranje ob pomoči elektromiografije. **Kronična migrena:** Injekcije je treba razdeliti na 7 določenih območjih glave/vratu, ki so navedena v tabeli (glejte SmPC poglavje 4.2). **BOLEZNI SEČNEGA MEHURJA:** Bolniki v času zdravljenja ne smejo imeti okužbe seči. 1–3 dni pred zdravljenjem, na dan zdravljenja in 1–3 dni po zdravljenju naj bolnik prejema preventivno antibiotiko. Priporočila se, da bolniki najmanj 3 dni pred postopkom injiciranja prekinjejo zdravljenje z antibiotiki. Bolnike, ki jemljejo antikoagulantna zdravila, je treba ustrezno zdraviti, da se zmanjša tveganje za krvavitve. Pri zdravljenju urinske inkontinence morajo zdravilo BOTOX aplikirati zdravniki, ki imajo izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem bolezi sečnega mehurja (npr. urologi in uroginjekciji). **Prekomerno aktivni sečni mehur:** Pripravnemu zdravilo BOTOX (100 enot/10 ml) injicirajte v mišico detruzor ker upogivljate ali togega citoskopa, pri čemer se izogibajte trigonuma in fundusa. Mehur napolnite z zadostno količino fiziološke raztopine, da zagotovite ustrezno vizualizacijo injekcij, vendar pazite, da ne preveč napihnjete. **Urinska inkontinenca zaradi nevrogeno prekomerno aktivnega detruzorja:** Pripravnemu zdravilo injicirajte v mišico detruzor ker upogivljate ali togega citoskopa, pri čemer se izogibajte trigonuma in fundusa. Mehur napolnite z zadostno količino fiziološke raztopine, da zagotovite ustrezno vizualizacijo injekcij, vendar pazite, da ne preveč napihnjete. **BOLEZNI KOŽE IN KOŽNIH PRIPRETEK:** **Primarna hiperhidroza pazduhe:** Intradermalno injiciranje, enakomerno porazdeljeno na več mest znotraj hiperhidroznega območja posamezne pazduhe, razmaknjenih približno 1–2 cm. **VSE INDIKACIJE:** Če prvo zdravljenje ni uspešno, tj. da v enem mesecu po injiciranju ni večjega kliničnega izboljšanja glede na prvotno stanje, je treba izvesti klinično preverjanje delovanja toksina v injiciranih mišicah, ki lahko zajame elektromiografsko preskavo pri specialistu; analizo vzrokov za neučinkovitost; npr. neustrezna izbira mišic za injiciranje; nezadosten odmek; slaba tehnika injiciranja; vidne fiksne kontrakture; prešitke antagonistične mišice, nastanek protiteles, ki nevtralizirajo toksin; ponovno oceno primernosti zdravljenja z botulinskimi toksini tipa A. Če se po prvem zdravljenju ne pojavi noben neželeni učinek, izvedite drugo zdravljenje, kot sledi: i) prilagodite odmek, pri čemer upoštevajte analizo neučinkovitosti predhodnega zdravljenja; ii) uporabite EMG; in iii) med dvema zaporednima zdravljenjema imajte tri mesečni interval. Če ponovno zdravljenje ni učinkovito ali je njegov učinek zmanjšal, tj. da zdravilo uporabite alternativne metode zdravljenja. Pri zdravljenju odraslih bolnikov, tudi pri zdravljenju večjih indikacij, najvišji kumulativni odmek ne sme presegati 400 enot, v 12-tedenskem obdobju. (Na navodila glede načina uporabe glejte SmPC poglavje 4.2). **Kontraindikacije:** Zdravilo BOTOX je kontraindicirano pri: posameznikih z znano preobčutljivostjo na botulinski toksin tipa A ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 SmPC; prisotnosti okužbe na enem ali več predlaganih mestih injiciranja. Zdravilo BOTOX pri zdravljenju bolezi sečnega mehurja je kontraindicirano tudi pri: bolnikih, ki imajo v času zdravljenja okužbo seči; bolnikih, ki niso izjavili rutinsko kateterizacije; bolnikih, ki niso pripravljeni ali ni mogoče po zdravljenju začeti izvajati kateterizacije, če bi bilo to potrebno. **Povzetek posebnih opozoril in previdnostnih ukrepov:** Priporočeno odmerjanje in pogostosti aplikiranja zdravila BOTOX ne sme preseči, saj bi lahko pršlo do potencialno prevelikega odmerjanja, pretirane oslabelosti mišic, širjenja toksina stran od mesta injiciranja ter nastajanja protiteles, ki nevtralizirajo toksin. Začetni odmek pri zdravljenju bolnikov, ki še niso bili zdravljeni s tem zdravilom, mora biti skladen z najnižjim priporočenim odmerkom za posamezno indikacijo. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na vialo, kar v bistvu pomeni »brez natrija«. Zdravniki, ki predpisujejo zdravljenje, in bolniki se morajo zavedati, da se lahko neželeni učinki pojavijo tudi, če je bolnik predhodna injiciranja dobro prenesel, zato je pri vsakem injiciranju potrebna previdnost. Poročali so o neželenih učinkih, povezanih s širjenjem toksina na mesta, oddaljena od mesta injiciranja (glejte SmPC poglavje 4.8), ki so včasih povzročili celo smrt, pri čemer so bili nekateri primeri povezani z disfalgijsko, pljučnico in/ali hudo slabotnostjo. Simptomi se ujemajo z mehanizmom delovanja botulinskega toksina in se je o njih poročalo v nekaj urah od več tednih po injiciranju. Tveganje za simptome je verjetno največje pri bolnikih, ki imajo osnovna stanja in bolezni, zaradi katerih so bolj podvrženi tem simptomom, vključno z otroki ter odraslimi, ki se zdravijo za spastičnost in to z visokimi odmerki. Pri bolnikih, ki se zdravijo s terapevtskimi opozorili, se lahko pojavi tudi pretirana oslabelost mišic. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom BOTOX je treba razmisлити o prednostih in slabostih zdravljenja za posameznega bolnika. (Za celoten opis posebnih opozoril in previdnostnih ukrepov glejte SmPC poglavje 4.4). **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Teoretično je mogoče učinek botulinskega toksina povečati z mnogokoličnimi antibiotiki oz. spektinomomom ali z drugimi zdravili, ki vplivajo na nevromuskularne prenose (npr. s sredstvi za nevromuskularno blokiranje). Učinek aplikiranja različnih serotipov botulinskih nevrotoksinov istočasno ali v nekaj mesecih eden za drugim ni znan. Aplikiranje drugega botulinskega toksina v času, ko so še prisotni učinki predhodno apliciranega botulinskega toksina, lahko poslabša prekomerno nevromuskularno oslabelost. Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. O primernih interakcijah kliničnega pomena niso poročali. **Pediatrska populacija:** Študij medsebojnega delovanja pri otrocih niso izvedli. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** **Nosečnost:** O uporabi botulinskega toksina tipa A pri nosečnicah ni zadostnih podatkov. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja. Možno tveganje za ljudi ni znano. Zdravilo BOTOX ne uporabljajte med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije, razen če je to nujno potrebno. **Dojenje:** Ni znano, ali se zdravilo BOTOX izloča v materino mleko. Uporaba zdravila BOTOX med dojenjem ni priporočljiva. **Plodnost:** O učinkih uporabe botulinskega toksina tipa A na plodnost pri ženskah v rodni dobi ni zadostnih podatkov. Študije na samcih in samicah podgan so pokazale zmanjšanje plodnosti. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji:** Studij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanje s stroji niso izvedli. Vendar lahko zdravilo BOTOX povzroči in astenijo, oslabelost mišic, vrtoglavico in motnje vida, kar bi lahko vplivalo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. **Neželeni učinki:** **NEVROLŠKE BOLEZNI:** **Fokalna spastičnost spodnjega uda pri pediatrskih bolnikih:** Pogosti: izpuščaji, zviži vneti, odrgnina kože, motnje hoje, bolečina na mestu injiciranja. **Občasni:** oslabelost mišic. **Fokalna spastičnost zgornjega uda, povezana z možgansko kapjo, pri odraslih:** Pogosti: izpuščaji, artralgijska, mišično-skeletna okorelost, mišična šibkost, periferne edeme, draženje, edem obraza. **Občasni:** omotica, pareza obraza, pareza obraza, keratitis, ekropski, dvojni vid, entropiji, motnje vida, zameglen vid, izpuščaji/dermatitis, utrujenost. **Redki:** edem očesne veke. **Zelo redki:** ulcerozni keratitis, poskodba epitelia rožnice, perforacija rožnice. **Cervikalna distonija:** **Zelo pogosti:** distagija, oslabelost mišic, bolečina. **Pogosti:** rinitis, okužba zgornjih dihal, mioemija, hipertenzija, hipoestezija, somnolenca, glavobol, izsušena usta, slabost, mišično-skeletna okorelost, bolečina, astenija, bolečina, podobna gripi, nelagodje. **Občasni:** dvojni vid, ptotza očesne veke, dispneja, distonija, piroksija. **Kronična migrena:** Pogosti: glavobol, migrena vključno s poslabšanjem migrene, pareza obraza, ptotza očesne veke, pruritus, izpuščaji, bolečina v vratu, migralija, mišično-skeletna bolečina, mišično-skeletna okorelost, mišični krči, zategnjenost mišic, oslabelost mišic, bolečina na mestu injiciranja. **Občasni:** boleča koža, bolečina v čeljusti, distagija. **BOLEZNI SEČNEGA MEHURJA:** **Prekomerno aktivni sečni mehur:** **Zelo pogosti:** okužba seči, disurija. **Pogosti:** bakterijuria, retencija urina, polikisurija, mestu injiciranja, urin, ki zastaja v sečnem mehurju. **Urinska inkontinenca zaradi nevrogeno prekomerno aktivnega detruzorja pri odraslih:** **Zelo pogosti:** okužba seči, leukociturija, hematurija, bolečina v mehurju. **BOLEZNI KOŽE IN KOŽNIH PRIPRETEK:** **Primarna hiperhidroza pazduhe:** **Zelo pogosti:** bolečina na mestu injiciranja. **Pogosti:** glavobol, parestezija, obilni vročine, hiperhidroza, občutljivi vonj kože, pruritus, vozlički pod kožo, alopecija, bolečina v okončinah, bolečina, edem na mestu injiciranja, krvavitve na mestu injiciranja, preobčutljivost na mestu injiciranja, draženje na mestu injiciranja, astenija, reakcije na mestu injiciranja. **Občasni:** slabost, oslabelost mišic, migralija, artropatija. **Dodatne informacije:** Naslednji seznam zajema neželene učinke zdravila ali druge zdravstveno pomembne neželene učinke, o katerih so poročali po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom, ne glede na indikacijo, in to se lahko pojavijo dodatno, poleg z navedenimi: anafilaksija, anemija, serumska bolezen, urtikarija, anoreksija, brahialna plexopatija, distonija, dizartrija, pareza obraza, hipoestezija, oslabelost mišic, miasenja gravis, periferne nevropatije, parestezija, radiokulopatija, epileptični napadi, sindroma, paraliza obraza, glavkom z zaprtim zaklopetom (za zdravljenje blefarospazma), strabizem, zameglen vid, motnje vida, suho oko (povezava z injiciranjem zdravila v periokularnem področju), edem očesne veke, nistagmus, tinitus, vrtoglavica, aritmija, miokardni infarkt, aspiracijska pljučnica (v nekaterih primerih s smrtnim izidom), dispneja, depresija dihanja, odpoved dihanja, bolečine v trebuhu, driska, zaprtje, suha usta, distagija, slabost, bruhanje, alopecija, psoriasisiformni dermatitis, multiformni eritem, hiperhidroza, madauroza, duritisa, izpuščaji, mišična atrofija, migralija, lokalizirano trzanje mišic/enamerno krčenje mišic, denervacijska atrofija, nelagodje, piroksija. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** AbbVie Biopharmaceutics družba d.o.o., Dolenska cesta 242c, 1000 Ljubljana, Slovenija. **Način in režim izdajanja:** ZZ. **Pred predpisovanjem in uporabo, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Datum zadnje revizije besedila:** 7. 11. 2022.



KAMELA, KI JE  
POSTALA MASTERCHEF



ŽENSKA, KI IMA MESEC  
BREZ MIGRENSKEGA GLAVOBOLA

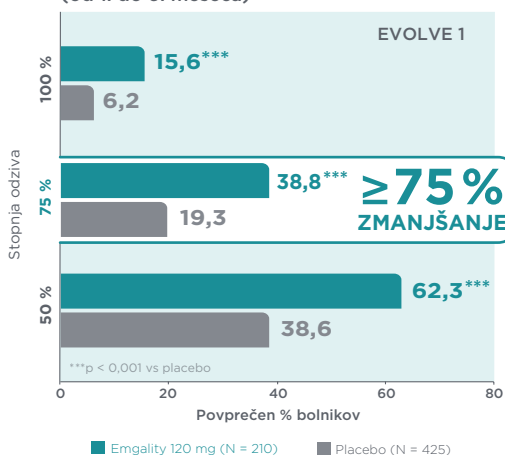


## LE ENO OD TEGA JE MOGOČE Z ZDRAVILOM EMGALITY®

Ponudite bolnikom Emgality za mesec brez migrenskih glavobolov<sup>1</sup>

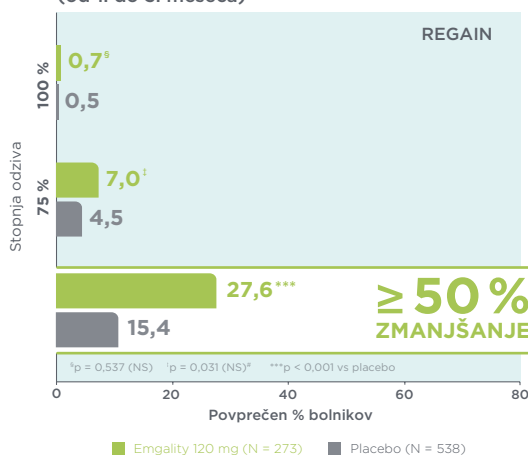
### Epizodna migrena

Povprečno zmanjšanje mesečnih MHD  
(od 1. do 6. meseca)<sup>1-3</sup>



### Kronična migrena

Povprečno zmanjšanje mesečnih MHD  
(od 1. do 3. meseca)<sup>4</sup>



● **Emgality je zdravilo specifično razvito za preprečevanje migrene pri odraslih osebah, ki imajo najmanj 4 migrenske dni na mesec.<sup>1</sup>**

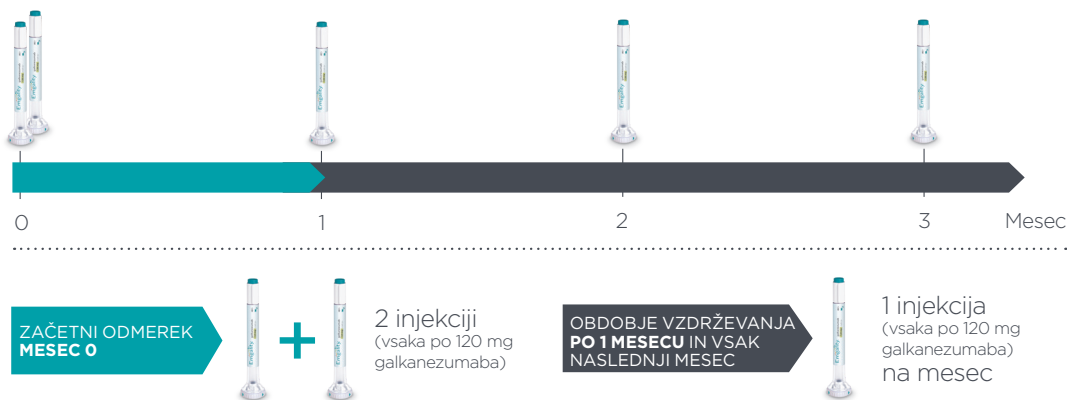
Lilly

Emgality®  
galkanezumab injekcija

## Odmerjanje zdravila Emgality®1



Na voljo v enostavnem avtoinjektorju brez lateksa z odmerjanjem enkrat na mesec<sup>1, 5</sup>



### Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovih varnostih. 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 potrebno 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. Resne preobčutljivostne reakcije se lahko pojavijo v enem dnevu po dajanju galkanezumaba, vendar so poročali tudi o primerih z zapoznelim pojavom (v razponu od več kot 1 dan do 4 tedne po dajanju). V nekaterih primerih so bile preobčutljivostne reakcije dolgotrajne. Če se pojavi resna preobčutljivostna reakcija, je treba dajanje galkanezumaba nemudoma prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Bolnike je treba seznaniti z možnostjo zapoznelega pojava preobčutljivostne reakcije in jim naročiti, naj se obrnejo na zdravnika. **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, obstopacija, 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:** 15.7.2022 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. *Cephalgia.* 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-0219, 29.8.2022, Samo za strokovno javnost.

**Emgality®**  
galkanezumab injekcija

SEDAJ NA VOLJO

## MNOGO OBRAZOV MIGRENE ENA PREPROSTA REŠITEV

**Vydura® 75 mg**  
peroralni liofilizat  
rimegepant

Zdravilo **VYDURA** – prvo in edino zdravilo za **ZDRAVLJENJE** in **PREPREČEVANJE** migrenskih napadov<sup>1</sup>

Zdravilo VYDURA je indicirano za:

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



### Deluje hitro, v eni uri<sup>1,2</sup>

Pomembno izboljšanje:

- deleža bolnikov s stanjem brez bolečine po 2 urah,<sup>1\*</sup>
- deleža bolnikov z olajšanjem bolečine po 60 minutah.<sup>2†</sup>



### Trajno olajša bolečino do 48 ur<sup>2</sup>

Pomembno izboljšanje deleža bolnikov, ki so dosegli stanje brez trdovratne bolečine od 2 do 48 ur.<sup>2†</sup>



### Zmanjša število mesečnih migrenskih dni<sup>3</sup>

Pomembno manjše povprečno število mesečnih migrenskih dni od 9. do konca 12. tedna.<sup>3§</sup>



### Profil neželenih učinkov podoben placebo<sup>2</sup>

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



### Uporaba zdravila VYDURA je enostavna.

Zdravite in preprečujte z enim 75-mg peroralnim liofilizatom zdravila VYDURA.<sup>1||</sup>



## BISTVENI PODATKI IZ POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### VYDURA 75 mg peroralni liofilizat

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

**Sestava in oblika zdravila:** En peroralni liofilizat vsebuje rimegepantijev sulfat, ki ustreza 75 mg rimegepanta. **Indikacije:** Akutno zdravljenje migrene z avro ali brez nje pri odraslih; preventivno zdravljenje epizodične migrene pri odraslih, ki imajo vsaj 4 migrenske napade na mesec. **Odmernost in način uporabe:** Odmernost: Akutno zdravljenje migrene: Priporočeni odmerek je 75 mg po potrebi, enkrat na dan. Preprečevanje migrene: Priporočeni odmerek je 75 mg vsak drugi dan. Največji dnevni odmerek je 75 mg. Lahko se jemlje s hrano ali brez nje. Sočasna zdravila: Ob dajanju sočasno z zmernimi zaviralci CYP3A4, se moramo izogniti naslednjemu odmerku rimegepanta znotraj 48 ur. Posebne skupine bolnikov: Okvara ledvic: Med pogosto uporabo pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je potrebna previdnost. Raziskav pri bolnikih z boleznijo ledvic v zadnjem stadiju in pri bolnikih na dializi niso opravili. Uporabi pri bolnikih z boleznijo ledvic v zadnjem stadiju se je treba izogniti. Okvara jeter: Uporabi pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C) se je treba izogniti. Pediatrična populacija: Varnost in učinkovitost pri pediatričnih bolnikih nista bili dokazani. Način uporabe: Peroralni liofilizat je treba položiti na jezik ali pod jezik. V ustih bo razpadel in se lahko vzame brez tekočine. Bolnikom je treba svetovati, naj odpirajo pretisni omot s suhimi rokami, in jih za popolna navodila napotiti na navodilo za uporabo. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovini ali katerokoli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Preobčutljivostne reakcije, vključno z dispnejo in izpuščajem, so se pojavile pri manj kot 1 % bolnikov, zdravljenih z rimegepantom v kliničnih študijah. Preobčutljivostne reakcije, vključno z resno preobčutljivostjo, se lahko pojavijo več dni po uporabi. Če nastopi preobčutljivostna reakcija, je treba rimegepant ukiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Zdravilo ni priporočljivo: pri bolnikih s hudo okvaro jeter, pri bolnikih z boleznijo ledvic v zadnjem stadiju (CLCr < 15 ml/min), za sočasno uporabo z močnimi zaviralci CYP3A4, za sočasno uporabo z močnimi ali zmernimi induktorji CYP3A4. Glavobol zaradi čezmernega uživanja zdravil (MOH - Medication overuse headache): Čezmerno jemanje katerekoli vrste zdravil za glavobole jih lahko poslabša. Če vemo ali domnevamo, da se to dogaja, moramo poiskati zdravniški nasvet in prenehati jemati zdravilo. Na diagnozo MOH moramo posumiti pri bolnikih, ki imajo pogoste ali vsakodnevne glavobole kljub rednemu jemanju zdravil za akutni glavobol (ali zaradi njega). **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Rimegepant je substrat izločevalnih prenašalcev CYP3A4, P-gp in proteina odpornosti pri raku dojke (BCRP - breast cancer resistance protein). Zaviralci CYP3A4: Zaviralci CYP3A4 zvišajo plazemske koncentracije rimegepanta. Sočasno dajanje z močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. klaritromicinom, itraconazolom, ritonavirjem) ni priporočljivo. Sočasno dajanje z zdravili, ki zmerno zavirajo CYP3A4 (npr. diltiazem, eritromicin, flukonazol), lahko zveča izpostavljenost rimegepantu. Dodatnemu odmerku znotraj 48 ur po prvem odmerku se je treba izogniti, kadar ga dajemo sočasno z zmernimi zaviralci CYP3A4 (npr. flukonazolom). Induktorji CYP3A4: Induktorji CYP3A4 znižujejo plazemske koncentracije rimegepanta. Sočasno dajanje z močnimi induktorji CYP3A4 (npr. fenobarbital, rifampicin, šentjanževka (*Hypericum perforatum*)) ali zmernimi induktorji CYP3A4 (npr. bosentan, efavirenz, modafinil) ni priporočljivo. Učinek indukcije CYP3A4 lahko traja do 2 tedna po ukinitvi močnega ali zmernega induktorja CYP3A4. Samo zaviralci P-gp in BCRP: Zaviralci izločevalnih prenašalcev P-gp in BCRP lahko zvišajo plazemske koncentracije rimegepanta. Dodatnemu odmerku znotraj 48 ur po prvem odmerku se je treba izogniti, kadar ga dajemo sočasno z močnimi zaviralci P-gp (npr. ciklosporin, verapamil, kinidin). **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Podatki o uporabi pri nosečnicah so omejeni. Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi bolje izogibati. Pretehtati je treba razvojne in zdravstvene koristi dojenja z materino klinično potrebo po zdravilu in vsemi možnimi neželenimi učinki na dojenega otroka zaradi rimegepanta ali zaradi materine osnovne bolezni. **Študije na živalih niso pokazale klinično pomembnega vpliva na plodnost samcev in samic.** **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:** Nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. **Neželeni učinki:** Najpogostejši neželeni učinek je bila navzea pri akutnem zdravljenju in pri profilaksi migrene. Večina učinkov je bila po izraženosti blaga ali zmerna. Preobčutljivost, vključno z dispnejo in hudim izpuščajem, se je pojavila pri manj kot 1 % zdravljenih bolnikov. **Način in režim izdaje:** Rp - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept. **Imetnik dovoljenja za promet:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgija. **Datum zadnje revizije besedila:** 20.03.2023

**Pred predpisovanjem se seznanite s celotnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.**

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

**Literatura:** **1.** Povzetek glavnih značilnosti zdravila VYDURA, 20.03.2023. **2.** Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, et al. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10200):737–745. **3.** Croop R, Lipton RB, Kudrow D, et al. Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2021;397(10268):51–60.



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

Datum priprave: april 2023  
PP-NNT-SVN-0025  
Samo za strokovno javnost.

**AJOVY**<sup>▼</sup>  
(fremanezumab)  
injekcija 225 mg/1,5 mL

**MANJ MIGRENE  
VEČ DOŽIVETIJ<sup>®</sup>**

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

**teva**



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



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



Proučevano **s sočasnim prejemanjem ali brez prejetja** peroralnih preventivnih zdravil.<sup>1</sup>



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



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



Varnostni profil z dobro prenosljivostjo je na splošno primerljiv s placebom.<sup>1-5</sup>

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 dokazano neučinkovite od 2 do 4 skupine zdravil za preprečevanje migrene.<sup>5</sup>





## SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

**IME ZDRAVILA:** AJOVY 225 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injektjski brizgi, AJOVY 225 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injektjskem peresniku. **POVZETEK KAKOVOSTNE IN KOLIČINSKE SESTAVE** Ena napolnjena injektjska brizga vsebuje 225 mg fremanezumaba. En napolnjeni injektjski peresnik vsebuje 225 mg fremanezumaba. Fremanezumab je humanizirano monoklonsko protitelesko, 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 odmerjek po novem režimu dati na datum načrtovanega naslednjega odmerka po prejšnjem režimu. Pri uvedbi zdravljenja s fremanezumabom je treba zdravljenje za preprečevanje migrene nadaljevati, če zdravnik, ki zdravilo predpisuje, to oceni za potrebno. Koristi zdravljenja je treba oceniti v 3 mesecih po uvedbi zdravljenja. Vsaka nadaljnja odločitev o nadaljevanju zdravljenja naj temelji na individualni oceni bolnika. Po tem se priporoča redna ocena potrebe po zdravljenju. **POVZETEK NAČINA UPORABE:** Subkutana uporaba. Zdravilo AJOVY je namenjeno le za subkutano injiciranje. Zdravila se ne sme dajati po intravenski ali intramuskularni poti. Zdravilo AJOVY se lahko injicira v predele trebuha, stegen ali nadlakti, ki niso občutljivi, poškodovani, pordeli ali otrdeli. Če damo več injekcij, je mesta injiciranja treba menjavati. Bolniki si lahko zdravilo injicirajo sami, če jih je zdravstveni delavec poučil o tehniki subkutane samoinjiciranja. **POVZETEK KONTRAINDIKACIJ:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **POVZETEK POSEBNIH OPOZORIL IN PREDVIDNOSTNIH UKREPOV:** **Sledljivost:** Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljene zdravila. **Resne preobčutljivostne reakcije:** Pri uporabi fremanezumaba so redko poročali o anafilaktičnih reakcijah. Večina reakcij se je pojavila v 24 urah po dajanju zdravila, nekatere reakcije pa so se pojavile pozneje. Bolnike je treba opozoriti na simptome, povezane s preobčutljivostnimi reakcijami. Če se pojavi resna preobčutljivostna reakcija, uvidite ustrezno zdravljenje in ne nadaljujte zdravljenja s fremanezumabom. **POVZETEK MEDSEBOJNEGA DELOVANJA Z DRUGIMI ZDRAVILI IN DRUGE OBLIKE INTERAKCIJ:** Uradnih kliničnih študij medsebojnega delovanja z zdravilom AJOVY niso izvedli. Na podlagi značilnosti fremanezumaba se farmakokinetično medsebojno delovanje z zdravili ne pričakuje. Poleg tega sočasna uporaba zdravil za zdravljenje akutne migrene (natančneje analgetikov, alkaloidov ergot in triptanov) in zdravil za preprečevanje migrene v kliničnih študijah ni vplivala na farmakokinetiko fremanezumaba. **POVZETEK NEŽELENIH UČINKOV:** Neželeni učinki, o katerih so pogosto poročali, so bili lokalne reakcije na mestu injiciranja (bolečina [24%], induracija [17%], eritem [16%] in pruritus [2%]). **POROČANJE O DOMNEVNIH NEŽELENIH UČINKIH ZDRAVILA:** po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristimi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke Sektor za farmakovigilanco Nacionalni center za farmakovigilanco Slovenčeva ulica 22 SI-1000 Ljubljana Tel: +386 (0)8 2000 500 Faks: +386 (0)8 2000 510 e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si spletna stran: [www.jazmp.si](http://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:** 06. 05. 2022

▼ 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 in napolnjeni injektjski brizgi - Povzetek glavnih značilnosti zdravila, TEVA GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Nemčija, 6.5.2022. 2. Dodik DW et al. JAMA 2018; 319(19): 1999–2008. 3. Silberstein SD et al. N Engl J Med 2017; 377(22): 2113–2122. 4. Newman LC et al. Long-term impact on fremanezumab on response rates: Results of a 1-year study. Poster predstavljen na: The 13th European Headache Federation (EHF) Congress; May 30–June 1, 2019; Athens, Greece. 5. Ferrari MD et al. Lancet 2019; doi: 10.1016/S0140-6736(19)31946-4.

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

Datum priprave informacije: april 2023. 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](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, Piava Ljubljana d.o.o., Pot k sejnišči 35, 1231 Ljubljana-Crnuče, tel: 01 58 90 399, e-mail: [info@tevasi.si](mailto:info@tevasi.si).

Ajov-SI-00060





# VRNIMO JIM DNEVE IN TEDNE, LETO ZA LETOM.

**AIMOVIG. DOLGOTRAJNO PREPREČEVANJE MIGRENE.<sup>1</sup>**



1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Aimovig 70 mg in 140 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku. Datum zadnje revizije besedila 20. februar 2023.

 **aimovig**  
erenumab

 **NOVARTIS** | Reimagining Medicine

Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji  
Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana



Do informacij o načinu in režimu izdaje zdravila Aimovig ter povzetka glavnih značilnosti zdravila Aimovig lahko dostopate preko QR kode ali povezave: (Aimovig | Medicina.novartis.si).

Samo za strokovno javnost.  
Datum priprave materiala: marec 2023  
ID: 620805





Prilagočen ciljni odmerek 2-4 mg<sup>1</sup>

**RXULTI® je peroralni antipsihotik, ki omogoča učinkovito obvladovanje simptomov<sup>2-5</sup> ob kar najmanjšem tveganju za neželene učinke (sedirajoči, presnovni in spolni neželeni dogodki), ki vplivajo na učinkovitost.<sup>2-8</sup>**

**Kratka strokovna informacija:**

**Ime zdravila:** RXULTI 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg filmsko obložena tableta. **Sestava zdravila:** Ena filmsko obložena tableta vsebuje 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg brekspirazol. **Terapevtska indikacija:** Zdravilo RXULTI je indicirano za zdravljenje shizofrenije pri odraslih bolnikih. **Odermjanje:** Peroralna uporaba. Filmsko obložena tableta se lahko vzame s hrano ali brez nje. Priporočeni začetni odmerek brekspirazol je 1 mg enkrat na dan od 1. do 4. dne. Priporočeni ciljni odmerek je od 2 mg do 4 mg enkrat na dan. Na podlagi bolnikovega kliničnega odziva in prenašanja lahko odmerek brekspirazol od 5. do 7. dne titriramo na 2 mg enkrat na dan ter nato 8. dan na 4 mg. Največji priporočeni dnevni odmerek je 4 mg. **Prehod iz drugih antipsihotikov na brekspirazol:** Pri prehodu iz drugih antipsihotikov na brekspirazol je treba razmisлити o postopni navzkrižni titraciji, s postopnim prenehanjem prejšnjega zdravljenja med uvajanjem zdravljenja z brekspirazolom. **Prehod na druge antipsihotike z brekspirazolom:** Pri prehodu na druge antipsihotike z brekspirazolom postopno navzkrižno titriranje ni potrebno, zato je treba začeti z dajanjem najmanjšega odmerka novega antipsihotika, medtem ko se zdravljenje z brekspirazolom prekine. **Posebne populacije:** **Starejši bolniki:** Varnosti in učinkovitosti brekspirazol za zdravljenje shizofrenije pri bolnikih, starih 65 let ali več, niso ugotovili. **Pediatrična populacija:** Varnosti in učinkovitosti brekspirazol pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, niso ugotovili. **Okvarena ledvica:** Največji priporočeni odmerek pri bolnikih z zmerno do hudo okvaramo ledvice (rezultat po lestvici Child-Pugh = 7) je zmanjšan na 3 mg enkrat na dan. **Slabi presnavljalci CYP2D6:** Pri bolnikih, pri katerih je znano stanje slabe presnove CYP2D6, je treba odmerek prilagoditi na polovico priporočene. Pri znanih slabih presnavljalcih CYP2D6, ki jemljejo močne ali zmerno zaviralce CYP3A4, so potrebne nadaljnje spremembe odmerka na četrtino priporočene odmerka. **Prilagoditve odmerka zaradi interakcij:** Prilagoditve odmerkov so potrebne pri bolnikih, ki sočasno jemljejo močne zaviralce/induktorje CYP3A4 ali močne zaviralce CYP2D6. Če bolnik preneha z jemanjem zaviralca/induktorjev CYP3A4 ali zaviralca CYP2D6, bo morda treba odmerek vrniti na prvotni odmerek. V primeru neželenih učinkov kljub prilagoditvi odmerka zdravila RXULTI je treba ponovno oceniti nužnost sočasne uporabe zdravila RXULTI in zaviralca CYP2D6 ali CYP3A4. Bolniki, ki jemljejo močne induktorje CYP3A4: Če se pri bolnikih, ki so stabilizirani z brekspirazolom, sočasno uporablja močne induktorje CYP3A4 (npr. rifampicin), je treba v 1- do 2-tedenskem obdobju postopno titrirati dnevni odmerek brekspirazol do polovitve priporočene odmerka. V skladu s kliničnim odzivom bo odmerek nato morda treba dodatno prilagoditi s povečanjem do največ trikratnega priporočene dnevnega odmerka. Dnevni odmerek ne sme presežiti 12 mg, kadar se brekspirazol uporablja sočasno s močnimi induktorji CYP3A4. Priporočena se odmerjanje brekspirazol dvakrat dnevno, saj enkratno odmerjanje povzroči visoko nihanje med najvišjimi in najnižjimi koncentracijami. Induktorji CYP3A4 učinkujejo na časovno odvisen način in vsaj 2 tedna po njihovi uvedbi lahko traja, da dosežejo največji učinek. Obratno lahko tudi upadanje indukcije CYP3A4 ob prekinitvi zdravljenja traja najmanj 2 tedna. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Med antipsihotičnim zdravljenjem lahko do izboljšanja bolnikovega kliničnega stanja mine od nekaj dni do več tednov. Bolnike je treba ves ta čas natančno nadzorovati. Psihotične bolezni in težave z nihanjem razpoložena so neločljivo povezane s pojavnostjo samomorilnega vedenja in v nekaterih primerih so o tem poročali kmalu po uvedbi ali zamenjavi antipsihotičnega zdravljenja, vključno z zdravljenjem z brekspirazolom. Ob antipsihotičnem zdravljenju je potreben natančen nadzor bolnikov z visokim tveganjem. Brekspirazol je potrebno uporabljati previdno pri bolnikih z znano srčno-žilno boleznijo, možganskimi boleznimi, stanji, ki povzročajo nagajnost bolnika k hipertenziji ali hipertenziji, družinsko anamnezo podaljšanja intervala QT, elektrolitskim neravnovesjem ali pri sočasni uporabi z drugimi zdravili, ki naj bi podaljšale interval QT (pri bolnikih, zdravljenih s antipsihotiki, se lahko razvije podaljšanje intervala QT). V kliničnih preskušanjih so pri bolnikih z brekspirazolom poročali samo o nekaj podaljšanih intervala QT, ki pa niso bila resna), pri bolnikih, ki imajo v anamnezi epileptični napad ali druge težave, ki potencialno nižajo prag pojave epileptičnih napadov, pri bolnikih s tveganjem za aspiracijsko pljučnico, pri bolnikih, pri katerih se bodo pojavila stanja, ki lahko privedejo k zvišanju telesne temperature (npr. ekstremna telesna dejavnost, izpostavljenost skrajni toploti, prejemanje sočasnih zdravil z antiholinergično aktivnostjo ali dehidracija), pri sočasni uporabi zdravil, za katere je znano, da zvišujejo vrednosti kratein-fosfokinaze, pri sočasni uporabi alkohola ali drugih zdravil za CNS, bolnike neželeni učinki se prekrivajo z njegovimi, npr. sedacija. Pazljivo je treba spremljati bolnike z anamnezo motenj nadzora impulzov, ker bolniki morda tega vedenja ne prepoznajo kot normalnega. Bolnike in njihove negovalce je treba med uporabo brekspirazol posebej opozoriti na potencialni razvoj novih ali povečanih motenj nadzora impulzov ali motenj drugih kompulzivnih vedenj. Kompulzivno vedenje lahko škoduje bolniku ali drugim, če ni prepoznano. Če se pri bolniku med jemanjem brekspirazol pojavijo take težnje, razmisлити o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja z zdravilom. Pri uporabi antipsihotičnih zdravil so poročali o primerih venske tromboembolije (VTE). Pred in med zdravljenjem s brekspirazolom je treba ugotoviti vse možne dejavnike tveganja in ukrepati preventivno. Neželeni učinki, povezani z ortostatsko hipotenzijo, vključno vključujejo omotico, omedelico in tahikardijo. Na splošno so ta tveganja največja ob začetku zdravljenja z antipsihotiki in med povečanjem odmerka. Če ima bolnik večje tveganje za pojav teh neželenih učinkov (npr. starejši bolniki) ali pri povečanem tveganju za nastanek zapletov zaradi hipotenzije (glejte SmPC) je treba razmisлити o manjšem začetnem odmerku in počasnejši titraciji ter nadzirati ortostatske vitalne znake. Če bolnik razvije znake in simptome, ki kažejo na nevroleptični maligni sindrom (NMS), ali pa ima nepojasnjeno visoko telesno temperaturo brez dodatnih kliničnih znakov NMS, je treba takoj prekiniti zdravljenje z brekspirazolom. Brekspirazol lahko zviša ravni prolaktina. Brekspirazol je treba uporabljati previdno pri bolnikih z znano anamnezo ekstrapiramidnih simptomov (EPS). Če se pri bolniku na brekspirazol pojavijo znaki in simptomi tardivne diskinezije, je treba razmisлити o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja. Ti simptomi so prekinitvi zdravljenja lahko začasno poglabšajo ali se celo pojavijo. Brekspirazol ni priporočljiv za zdravljenje starejših bolnikov z demenco zaradi povečanega tveganja splošne umrjivosti v tej populaciji in večje incidence možganskoližnih neželenih učinkov, vključno s smrtnimi primeri, v primerjavi z osebam, ki so prejemale placebo v s placebom kontroliranih preskušanjih. Pri bolnikih, ki so se zdravili z atipičnimi antipsihotiki, so poročali o hiperkalemiji, v nekaterih primerih skrajni in povezani s ketoacidozo ali hiperosmolarno koma ali smrtjo. Bolnike je treba opazovati glede znakov in simptomov hiperkalemije. Pred začetkom ali kmalu po začetku zdravljenja z antipsihotiki je treba oceniti glukozo v plazmi na tešče. Redno je treba spremljati koncentracijo glukoze v plazmi. Pri daljšem obdobju zdravljenja z brekspirazolom so opazili povečano pogostost povečanja telesne mase. Ob izhodu iz in med zdravljenjem priporočamo klinično spremljanje telesne mase in lipidnega profila. Med zdravljenjem z antipsihotiki so poročali o levkopeniji, neutropeniji in agranulocitiji (vključno s smrtnimi primeri). Pri bolnikih z že obstoječimi nizkimi vrednostmi števila belih krvnih celic (WBC, white blood cells) ali z anamnezo z zdravili povzročene levkopenije/neutropenije, je treba v prvih nekaj mesecih zdravljenja pogosto spremljati njihovo celotno krvno sliko, pri čemer je treba ob prvem znaku upadanja belih krvnih celic zdravljenje prekiniti, če ni prisotnih drugih vzročnih dejavnikov. Bolnike z neutropenijo je treba skrbno spremljati glede pojave zvišane telesne temperature ali drugih simptomov ali znakov okužbe in jih takoj, ko se pojavijo simptomi ali znaki, zdraviti. Pri bolnikih s hudo neutropenijo je treba prenehati z uporabo brekspirazol in njihovo število WBC spremljati do okrevanja. Tablete vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze-galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. Pri vožnji in upravljanju s stroji je potrebna previdnost zaradi možnih učinkov na živčevje, kot sta sedacija, omotica. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Brekspirazol ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije. Pri novorojenčkih, izpostavljenih antipsihotikom, vključno z brekspirazolom, v tretjem trimestru nosečnosti, obstaja nevarnost za pojav neželenih učinkov, vključno z ekstrapiramidnimi motnjami in/ali odtegnjenimi simptomi (glejte SmPC), ki se lahko po porodu razlikujejo po resnosti in trajanju. Zato je treba novorojenčke skrbno spremljati. Ni znano, ali se brekspirazol ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Očlotiči se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z brekspirazolom, pri čemer je treba preleteti prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater. Učinek brekspirazol na plodnost pri človeku ni bil ovrednoten. Studije na živalih so pokazale zmanjšano plodnost pri samcih. **Neželeni učinki:** Za podrobnejše informacije o neželenih učinkih glejte SmPC. Zelo pogosti (≥ 1/10); zvišanje prolaktina v krvi. Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10); izpuščaji, povečanje telesne mase, akatizija, omotica, tremor, sedacija, driska, navzea, bolečine v zgornjem delu trebuha, bolečine v hrbtu, bolečine v okončinah, zvišanje kreatin fosfokinaze v krvi. Občasni (≥ 1/1000 do < 1/100); angoedem, urtikacija, oteklina obraza, poskus samomora, samomorilne misli, parkinsonizem, venska tromboembolija (vključno s pljučno embolijo in globoko vensko trombozo), ortostatska hipotenzija, kašelj, zoba gniloba, flatulenca, migralja, povišan krvni tlak, zvišane vrednosti trigliceridov v krvi, zvišane vrednosti jetrnih encimov. **Nužna pomožnost (pogostosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):** motnja zasvojenosti z igrami na slovo, impulzivno vedenje, prenehanje, kompulzivno nakupovanje, kompulzivno spolno vedenje, epileptični napadi, nevroleptični maligni sindrom (NMS), podaljšani interval QT na elektrokardiogramu, rabdomioliza, neonatalni odtegnjeni sindrom. **Preveliko odmerjanje:** Takoj po prevelikem odmerjanju je lahko kratkotrajno izpiranje želodca in dajanje emetika. Pri prevelikem odmerjanju je treba pridobiti elektrokardiogram, in če je prisotno podaljšanje intervala QT, je treba začeti spremljati delovanje srca. Sicer je treba pri prevelikem odmerku izvesti podporno zdravljenje, z vzdrževanjem ustrezne dihalne poti, preskrbe s kisikom in prednihanja, ter obvladovati simptome. Zdravniški nadzor in spremljanje je treba nadaljevati, dokler bolnik ne okreva. Peroralno zažuto aktivno oglje in sorbitol (50 g/240 ml, glejte SmPC), kot druga možnost; vendar pa o terapevtskem potencialu aktivnega oglja pri zdravljenju prevelikega odmerjanja z brekspirazolom ni na voljo dovolj podatkov. Poročanje o domnevnih neželenih učinkih: Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi 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) 200 500 500, Faks: +386 (0) 200 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si. Način in režim predpisovanja in izdaje zdravila: Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept. Imetnik dovoljenja za promet: Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V., Herikerbergweg 292, 1101 CT, Amsterdam, Nizozemska. **Predstavnostvo:** Lundbeck Pharma d.o.o., Titova c. 8, 2000 Maribor. **Pred predpisovanjem, prosimo, preberite povzetek glavnih značilnosti zdravila. Datum revizije besedila: 11/2021. Datum priprave informacije: November 2021.**

1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Rxulti. 2. Kane et al. Schizophrenia Research 2015; 164: 127–35; 3. Correll et al. Am J Psychiatry 2015; 172: 9; 4. Correll et al. Schizophrenia Research 2016; 174: 82–92; 5. Fleischacker et al. Int J Neuropsychopharmacol 2017; 20: 11-21; 6. Forbes et al. International Journal of Neuropsychopharmacology 2018; 21: 4; 7. Abidi S et al. Can J Psychiatry 2003; 48: 749-55; 8. Loebel AD, et al. CNS Spectr 2014; 19: 197–205 .



„Nič me ne navdaja z zadovoljstvom,  
ne lepi kraji, ne glasba, ne aktivnosti.  
Ničesar si ne želim“.

**Brintellix**<sup>®</sup>  
vortiooksetin

**IZBOLJŠA  
SIMPTOME  
ANHEDONIJE**<sup>3,4</sup>

20 mg za večjo  
učinkovitost.<sup>5,6</sup>



~75 %

bolnikov sporoča,  
da je anhedonija  
pogost simptom  
depresije<sup>1</sup>



24,7 %

bolnikov v remisiji  
izkazuje  
anhedonijo<sup>2</sup>



#### Kratka strokovna informacija:

**Ime zdravila:** Brintellix 5 mg filmsko obložene tablete, Brintellix 10 mg filmsko obložene tablete. **Sestava zdravila:** Brintellix 5 mg: Ena filmsko obložena tableta vsebuje vortiooksetinijev bromid v količini, ki ustreza 5 mg vortiooksetina (vortiooksetinum). Brintellix 10 mg: Ena filmsko obložena tableta vsebuje vortiooksetinijev bromid v količini, ki ustreza 10 mg vortiooksetina (vortiooksetinum). **Terapevtska indikacija:** zdravljenje epizod velike depresije pri odraslih. **Odmerjanje:** Odrasli: Pri odraslih bolnikih, mlajših od 65 let, je začetni in priporočeni odmerek zdravila Brintellix 10 mg vortiooksetina enkrat na dan. Glede na odziv posameznega bolnika se odmerek lahko zviša na največ 20 mg vortiooksetina enkrat na dan ali zniža na najmanj 5 mg vortiooksetina enkrat na dan. Starejši bolniki: Pri bolnikih, starih 65 let, je za začetni odmerek treba uporabljati najnižji učinkovit odmerek, 5 mg vortiooksetina enkrat na dan. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, sočasno jemanje neselektivnih zaviralcev monoaminooksidaze (zaviralci MAO) ali selektivnih zaviralcev MAO-A. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Zdravilo Brintellix ni priporočljivo za zdravljenje depresije pri otrocih, starih od 7 do 11 let, ker varnost in učinkovitost vortiooksetina pri tej starostni skupini nista dokazani. Zdravila Brintellix se ne sme uporabljati pri mladostnikih, starih od 12 do 17 let, z veliko depresivno motnjo (MDD), ker učinkovitost ni bila dokazana. Vortiooksetin je treba pri bolnikih, ki so že imeli epileptične napade in bolnikih z nestabilno epilepsijo, uvajati previdno in zdravljenje prekiniti pri vsakem bolniku, ki dobi epileptične napade ali se jim pogostost epileptičnih napadov poveča. Če se pojavijo simptomi serotoninškega sindroma ali nevroleptičnega malignega sindroma, je treba zdravljenje z vortiooksetinom takoj prekiniti in uvesti simptomatsko zdravljenje. Previdnost je potrebna pri zdravljenju bolnikov z velikim tveganjem za pojav samomorilnih misli, pri bolnikih z manjjo ali hipomanijo v anamnezi, pri bolnikih, ki jemljejo zdravila proti strjevanju krvi in/ali druga zdravila, za katere je znano, da vplivajo na delovanje trombocitov, pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za pojav hiponatriemije, pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic. SSRI/SNRI lahko povečajo tveganje za poporodno krvavitev, kar bi lahko veljalo tudi za vortiooksetin. Pri bolnikih, ki jemljejo antidepresive (vključno z vortiooksetinom) se lahko pojavijo občutki napadalnosti in vznemirjenosti. Bolnike (in skrbnike bolnikov) je treba opozoriti, da se morajo ob pojavu ali poslabšanju napadalnega/vznemirjenega vedenja posvetovati z zdravnikom. Previdnost je potrebna pri predpisovanju zdravila Brintellix bolnikom s povišanim očesnim tlakom ali tistim, pri katerih obstaja tveganje za akutni glavkom zaprtega zaktaja. **Interakcije:** Zdravilo Brintellix je treba previdno uporabljati v kombinaciji s selektivnimi ireverzibilnimi zaviralci MAO-B, z zdravili s serotoninergnim učinkom, z zdravili, ki znižujejo prag za pojav epileptičnih napadov, z močnimi inhibitorji CYP2D6 in CYP3A4, z antikoagulantni in antitrombotičnimi zdravili. V teh primerih bo morda potrebna prilagoditev odmerka. Zdravilo Brintellix lahko povzroči lažno pozitivne rezultate urinskih imunskih testov za metadon. Pri interpretaciji pozitivnih rezultatov testov za ugotavljanje prisotnosti drog v urinu je potrebna previdnost in razmislek o potrditvi z alternativno analitično tehniko (npr. s kromatografskimi metodami). **Nosečnost:** Nosečnice lahko zdravilo Brintellix prejmejo le, če so pričakovane koristi večje od možnega tveganja za plod. Podatki iz opazovanj kažejo na povečano tveganje (manj kot dvakratno) za poporodno krvavitev po izpostavitvi zdravilom iz skupine SSRI/SNRI v mesecu pred porodom. **Dojenje:** Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Brintellix, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater. **Plodnost:** Vpliv na plodnost pri človeku doslej še ni bil opažen. **Neželeni učinki:** Neželeni učinki so najpogostejši v prvem ali drugem tednu zdravljenja, nato pa se njihova intenzivnost in pogostost z nadaljevanjem zdravljenja običajno zmanjšata. Zelo pogosti: navzea. Pogosti: nenormalne sanje, omotica, diareja, zaprtje, bruhanje, srbenje, hiperhidoza. Občasni: zardevanje, nočno potenje. Redki: midriaza. Neznana pogostost: anafilaktična reakcija, hiperprolaktinemija, hiponatriemija, serotoniniski sindrom, glavobol, krvavitev (vključno s kontuzijo, ekhimozo, epistakso, krvavitvijo iz prebavil ali nožnice), angioedem, urtikarija, izpuščaj, nesppečnost, vznemirjenost, napadalnost. **Poročanje o domnevnih neželenih učinkih:** Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristimi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si. **Način in režim predpisovanja in izdaje zdravila:** Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept. **Razvrstitev na listo:** pozitivna lista (P70\*) z naslednjo omejitvijo predpisovanja: Le za zdravljenje hude depresije, ko zdravljenje z vsaj enim antidepresivom v zadostnem času in terapevtskem odmerku ni učinkovito; le na osnovi izvida psihiatra.

**Imetnik dovoljenja za promet:** H. Lundbeck A/S., Ottiliavej 9, 2500 Valby, Danska. Predstavništvo: Lundbeck Pharma d.o.o., Titova c. 8, 2000 Maribor. **Pred predpisovanjem, prosimo, preberite povzetek glavnih značilnosti zdravila. Datum revizije besedila:** 09/2021. **Datum priprave informacije:** September 2021.

#### Reference:

1. Franken IH et al. *J Affect Disord* 2007;99(1-3):83-9; 2. Di Nicola et al. *J Affect Disord* 2013 May;147(1-3):446-50; 3. Markopoulou M et al. *Eur Neuropharmacol* 2020; 40(S1): s191-s192.; 4. Cao P et al. *Front Psychiatry*. 2019 Jan 31;10:17.; 5. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Brintellix; 6. Thase ME et al. *Eur Neuropharmacol*.2016;26(6):979-993.

SI-BRIN-2022-04-02 / Datum priprave: november 2021/ SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST



