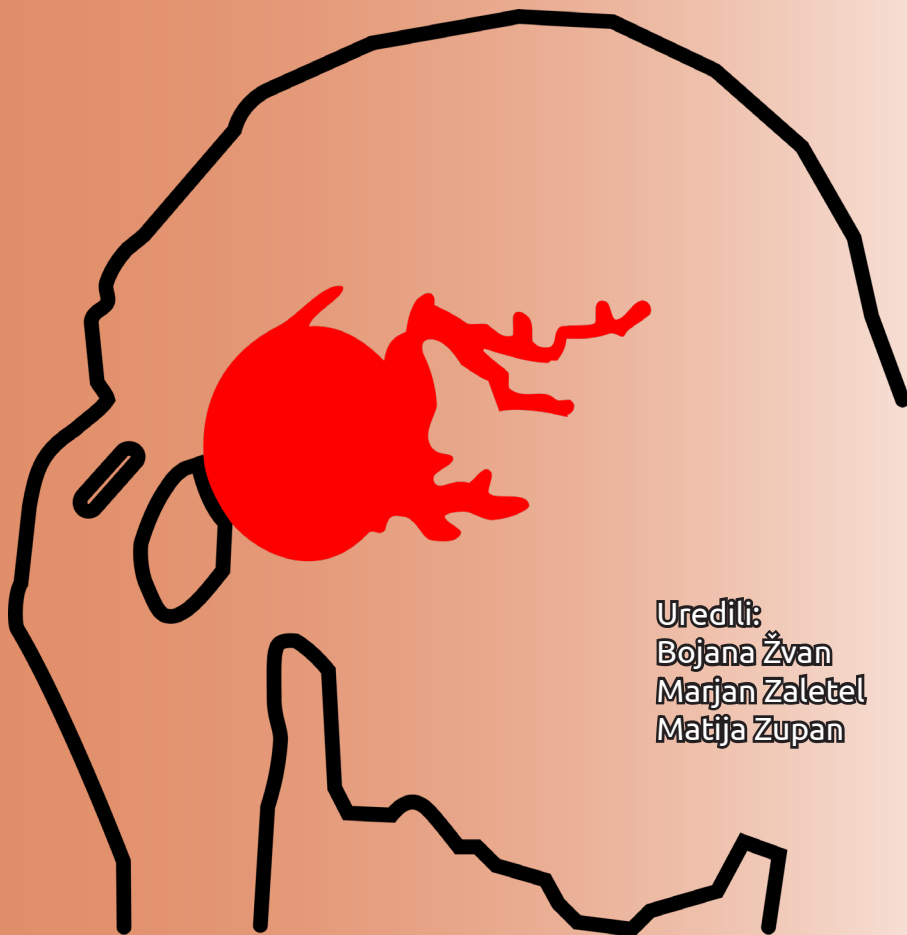


Sekcija za glavobol - Združenje nevrologov pri
Slovenskem zdravniškem društvu



Uredili:
Bojana Žvan
Marjan Zaletel
Matija Zupan

MIGRENA 2024

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

MIGRENA 2024

**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 2024

MIGRENA 2024

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 2024
© 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) (2024 ; online)

Migrena 2024 [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, 2024

ISBN 978-961-7168-04-4
COBISS.SI-ID 191340035

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.	Uvod k publikaciji »Migrena 2024«	15
Žvan B., Zaletel M., Zupan M.	Introduction to 'Migraine 2024'	17
Zaletel Kragelj L.	Recenzija e-publikacije »Migrena 2024«	19
Zaletel Kragelj L.	Review of the e-textbook 'Migraine 2024'	23
Perko D., Korošec A.	Vpliv spola na migreno v Sloveniji / The influence of sex and gender on migraine in Slovenia	27
Zaletel Mar.	Migrenski krog / The migraine cycle	47
Žvan B.	Novo življenje z novimi zdravili proti migreni / Embracing a new life with new migraine medicines	57
Breznik N., Petrijan T.	Kako izboljšati kakovost življenja oseb z migreno / Ways to improve the quality of life of individuals with migraine	69
Zaletel Maj.	Fremanezumab v klinični praksi: globlji pogled na klinično učinkovitost onkraj registracijskih preskušanj / Fremanezumab in clinical practice: a deeper look at clinical effectiveness beyond registration trials	83
Zupan M.	Prednosti rimegepanta pri zdravljenju migrene / Benefits of rimegepant in the treatment of migraine	89
Žvan B.	Novo preventivno zdravljenje za bolnike z nenadzorovanimi migrenami: močna, hitra in trajna učinkovitost z eptinezumabom / New preventive treatment for patients with uncontrolled migraines: strong, rapid and sustained efficacy with eptinezumab	105
Zaletel Mar.	Aquipta za zdravljenje epizodne in kronične migrene / Aquipta for episodic and chronic migraine treatment	113
Popit M.	Vestibularna migrena / Vestibular migraine	119
Rakuša M.	Kognicija in migrena / Cognition and migraine	127
Vudrag B.	Ali je preventivno zdravljenje migrene časovno omejeno? / Is preventive migraine treatment time limited?	135
Strgar Hladnik M.	Bolnik z migreno v klinični praksi zdravnika družinske medicine / Migraine patient in the clinical practice of the family medicine doctor	141
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	149

Požlep G.	Posodobitev slovenskih smernic za preventivno zdravljenje migrene / An update to the Slovenian guidelines for preventive treatment of migraine	169
Visočnik D.	Ali lahko s serumskim CGRP predvidimo učinke zdravil proti CGRP / Can serum CGRP predict the effects of anti-CGRP drugs?	173
Žigon P., Mlakar M., Štucin N., Lakota K.	Izzivi laboratorijskega merjenja serumskih ravni CGRP / Challenges of laboratory measurement of serum CGRP levels	181
Došenović Bonča P., Lotrič Dolinar A.	Dinamika absentizma zaradi migrene 2001–2022 / Dynamics of absenteeism due to migraine 2001–2022	193
Travnšek J., Zupan M.	Bolnik z migreno v splošni urgentni ambulanti / Migraine patients in the general emergency room	197
Ličina A., Škerjanec Hodak A.	Vloga medicinske sestre pri obravnavi pacienta s primarnim glavobolom / Nurses' role in the management of patients with primary headache	203
Golež A.	Nefarmakološki načini obvladovanja migrene / Non-pharmacological approaches for migraine	211
Čulk L., Omerzel A.	Fizioterapevtska obravnava bolnika z migreno / Physiotherapy treatment of patients with migraine	215
Damnjanović D., Turk Z.	Možnosti manualne masaže pri osebah z zatilnim glavobolom / Possibilities of manual massage for people with cervicogenic headache	219

SEZNAM AVTORJEV

Nuša Breznik, dr. med.

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

Leon Čulk, dipl. fiziot.

Vitadom,
Ob potoku 11, 1291 Škofljica
E-pošta: leon.culk@vitadom.si

mag. Damnjan Damnjanovič

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

prof. dr. Petra Došenović Bonča

Univerza v Ljubljani, Ekonomska fakulteta,
Kardeljeva ploščad 17, 1000 Ljubljana
E-pošta: petra.d.bonca@ef.uni-lj.si

dr. Ana Golež, dr. med.

Splošna bolnišnica Celje,
Oblakova ulica 5, 3000 Celje
E-pošta: golez366@gmail.com

Aleš Korošec

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

doc. dr. Katja Lakota, mag. farm.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Klinični oddelek za revmatologijo,
Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana
in
Univerza na Primorskem, Fakulteta za matematiko, naravoslovje in informacijske tehnologije, Oddelek za aplikativno naravoslovje,
Glagoljaška ulica 8, 6000 Koper
E-pošta: katja.lakota@kclj.si

Albina Ličina, dipl. m. s.

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

doc. dr. Aleša Lotrič Dolinar

Univerza v Ljubljani, Ekonomska fakulteta,
Kardeljeva ploščad 17, 1000 Ljubljana
E-pošta: alesa.lotric.dolinar@ef.uni-lj.si

Manja Mlakar, dr. med.

Landeskrankenhaus Klagenfurt, Oddelek za anestezijo in intenzivno medicino,
Feschnigstraße 11, 9020 Klagenfurt am Wörthersee, Avstrija
in
Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta,
Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana
E-pošta: Manja.Mlakar@kabeg.at

Alenka Omerzel, dipl. fiziot., višja svetovalka

Socialno varstveni zavod Vitadom, Dom starejših Škofljica,
Ob potoku 11, 1291 Škofljica
E-pošta: alenka.omerzel@vitadom.si

dr. Denis Perko, dr. med.

Splošna bolnišnica dr. Franca Derganca Nova Gorica,
Ulica padlih borcev 13 A, 5290 Šempeter pri Gorici
in
Nacionalni inštitut za javno zdravje,
Trubarjeva cesta 2, 1000 Ljubljana
E-pošta: denis.perko@nijz.si

Timotej Petrijan, dr. med.

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

Matjaž Popit, dr. med.

Splošna bolnišnica Murska Sobota, Interni oddelek, Nevrološki odsek,
Ulica dr. Vrbnjaka 6, Rakičan, 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, Oddelek za zdravljenje bolečine,
Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana
E-pošta: gorazd.pozlep@kclj.si

doc. dr. Martin Rakuša, dr. med., FEAN

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

Mihaela Strgar Hladnik, dr. med.

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

Alenka Škerjanec Hodak, dipl. m. s.

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

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

Dvorec Lanovž, specialistična klinika, d. o. o.,
Čopova ulica 20, 3000 Celje
in
ŽZD - Železniški zdravstveni dom Ljubljana, Nevrološka ambulanta,
Celovška cesta 4, 1000 Ljubljana
E-pošta: marija@dvorec-lanovz.si

Neža Štucin, mag. lab. biomed.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Klinični oddelek za revmatologijo,
Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana
in
Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,
Aškerčeva cesta 8, 1000 Ljubljana
E-pošta: neza.stucin@kclj.si

Jan Travnšek, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Nevrološka klinika, Klinični oddelek za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo,
Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana
E-pošta: jan.travnsek@hotmail.com

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

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

Darja Visočnik, dr. med.

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

Borna Vudrag, dr. med.

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

Majda Zaletel, dr. med.

Neuroedina d. o. o., član skupine Diagnostični center Bled, Nevrološka ambulanta,
Pod Skalo 4, 4260 Bled
E-pošta: majda.zaletel@neuroedina.si

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
E-pošta: marjan.zaletel@kclj.si

prof. dr. Lijana Zaletel-Kragelj, dr. med.

Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Katedra za javno zdravje,
Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana
E-pošta: lijana.zaletel-kragelj@mf.uni-lj.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

doc. dr. Polona Žigon, univ. dipl. mikrobiol.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Klinični oddelek za revmatologijo,

Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana

in

Univerza na Primorskem, Fakulteta za matematiko, naravoslovje in informacijske tehnologije,

Glagoljaška ulica 8, 6000 Koper

E-pošta: polona.zigon@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



ZGODBE, KI JIH PIŠE MIGRENA

»Razmišljam o tem, kako se počutim, ko obležim sredi dolgega migrenskega napada, in o tistih krutih urah, ko hrepenim po pozabi. Postal sem pisatelj, ki ni več pisal, in človek, ki ni mogel več komunicirati s sodobnim svetom. V literaturi in življenju sem začel izginjati.«

»Migrena je postala moj šef. Ko je prevzela moje življenje, se mi je zdelo, da je vse, za kar sem kdaj delala, padlo v vodo. Razmišljala sem, da sploh ne bi šla na fakulteto. Zaradi migrene sem izgubila veliko prijateljev. Morala sem se izogibati druženju. Tudi življenje moje družine se je moralo ves čas vrteti okoli moje migrene.«

»Imeti nevidno bolezen je nenehen boj – navzven je vse videti v redu, a v sebi se borim vsak dan. Zaradi kronične migrene sem izgubila službe, prijateljstva in dobre odnose – vendar sem se tudi naučila, kako vztrajati in si zaupati.«

Migrena je praviloma kronična bolezen, ki večino bolnikov spremlja vse življenje, stopnja onesposobljenosti pa se spreminja glede na pojavljanje migrenskih epizod in medepizodnega bremena. Poslabšanja migrene in s tem večje obremenitve za bolnike praviloma ni mogoče napovedati, saj je slednje odvisno od zunanjih dejavnikov in sprememb v telesu ali obojega. Zaradi trpljenja oseb z migreno in ogromnega bremena migrene za družbo so pričeli poglobljeno preučevati patofiziologijo migrene, na osnovi katere so se razvili in se razvijajo novi načini zdravljenja z novimi zdravili, ki so že sedaj spremenila paradigmo obvladovanja migrene, še posebej pa izpodbijajo dihotomne delitve med akutnim in preventivnim zdravljenjem.

Nova spoznanja na področju nevroznanosti odpirajo možnost novega pogleda na nastanek migrenskega kroga in postavljajo temelje biopsihosocialnega pristopa pri obravnavi migrene. Slednje ni pomembno le za zdravnike, ki se posvečajo kronični bolečini in migreni, ampak tudi za tiste bolnike, ki jih migrena onesposablja. Terapevti, ki razumejo psihosocialne okoliščine migrene, lahko bolnikom razumljivo pojasnijo migreno in dejavnike, ki vplivajo na njen pojav. To omogoča ozaveščanje psihosocialnih okoliščin pri osebah z migreno ter spreminjanje njihovih prepričanj in pričakovanj, kar vodi v spreminjanje terapevtske paradigme v smeri po meri prilagojene medicine. Načeloma večdimenzionalna narava migrene zahteva večdisciplinarni pristop obravnave. K temu lahko pripomore podpora družinskega/splošnega zdravnika, nevrologa, algologa, psihologa, fizioterapevta, farmacevta, medicinske sestre, psihiatra in drugih, zlasti družine. Tako kot za zdravstven sistem migrena predstavlja izziv tudi za bolnike z migreno, saj ponuja priložnost za spremembe.

Publikacija in srečanje Migrena 2024 spodbujata nas, klinike, in druge zdravstvene delavce ter vse tiste, ki nimajo izkušenj z migreno, k pridobivanju več znanja o migreni ter k večjemu razumevanju in empatiji do bolnikov z migreno, da bi spremenili njihovo usodo in prekinili negativen vpliv migrene na njihovo življenje.

Bojana Žvan, Marjan Zaletel in Matija Zupan

INTRODUCTION TO 'MIGRAINE 2024'



LIVING WITH MIGRAINE

"I think about how it feels when I'm lying there motionless in the middle of a long migraine attack, and about those gruelling hours when I long for oblivion. I became a writer who could no longer write, and a man who could no longer communicate with the modern world. I began to disappear in literature and in life."

"Migraine became the boss of me. When it took over my life, everything I had ever worked for seemed to be in vain. I thought about not going to college at all. I lost a lot of friends due to migraine. I had to forgo socialising. Even my family's life constantly revolved around my migraine."

"Having an invisible illness is a constant struggle—everything looks fine on the surface, but on the inside, I am fighting every day. Chronic migraine has caused me to lose jobs, friendships and good relationships—but it has also taught me how to persevere and trust myself."

Migraine is usually a chronic condition that follows most patients throughout their lives, and the degree of disability varies according to the occurrence of migraine episodes and the inter-episode burden. The worsening of migraine and the resulting increased burden on patients usually cannot be predicted, as it depends on external factors and changes in the body, or both. The distress of migraine patients and the enormous burden of migraine on society have led to an in-depth study of the pathophysiology of migraine, which resulted in the development of new treatments involving new medicines that have already changed the paradigm of migraine management, in particular challenging the dichotomous divisions between acute and preventive treatments.

New findings in neuroscience open up the possibility of a new perspective on the origin of the migraine cycle and lay the foundations for a biopsychosocial approach to migraine management. The latter is important not only for physicians working in the field of chronic pain and migraine, but also for those patients who are incapacitated by migraine. Therapists who understand the psychosocial context of migraine can explain migraine and the factors that influence its occurrence in a way that patients can understand. This makes it possible to raise awareness of the psychosocial context of migraine sufferers and to change their beliefs and expectations, leading to a shift in the therapeutic paradigm towards personalised medicine. In principle, the multidimensional nature of migraine requires a multidisciplinary approach to treatment. This can be facilitated by the support of general practitioners, neurologists, algologists, psychologists, physiotherapists, pharmacists, nurses, psychiatrists and others, especially family members. Migraine presents a

challenge not only for the healthcare system, but also for migraine sufferers, as it offers an opportunity for change.

The Migraine 2024 publication and meeting encourage us, physicians, other healthcare professionals and all those who have no experience with migraine to learn more about this disease and to be more understanding and empathetic towards migraine patients in order to help them and remedy the negative impact of migraine on their lives.

Bojana Žvan, Marjan Zaletel and Matija Zupan



Breme migrene v Sloveniji vsekakor ni zanemarljivo. Na to kažejo različni kazalniki bremena bolezni od prevalence do let življenja z nezmožnostjo, vključno z gospodarskimi kazalniki. Stalno spremljanje novosti na področju obvladovanja te bolezni je zato nujno potrebno.

Najnovejša publikacija MIGRENA 2024, ki izhaja ob istoimenskem srečanju, nadaljuje tradicijo stalnih izobraževanj na tem področju. Prispevki v tokratni publikaciji so precej raznoliki, kar je hkrati njena prednost.

Največ pozornosti je posvečeno farmakološkimi pristopom obvladovanja migrene. Ker osebe z migreno njihova bolezen močno ovira pri vsakodnevem funkcioniranju, zaradi tega pa posledično ustvarja ogromno breme bolezni tudi v družbi, je primerno zdravljenje še kako pomembno. Med novjšimi zdravili so poleg ditanov za akutno zdravljenje in monoklonskih protiteles proti peptidu, ki je povezan z genom za kalcitonin (CGRP), še gepanti, antagonisti receptorjev CGRP. Med gepanti sta podrobneje predstavljena rimegepant in atogepant. Prvi je prvo zdravilo iz skupine gepantov, dostopno v Sloveniji. Predstavlja pomembno novost, saj ga lahko uporabimo v abortivnem in preventivnem zdravljenju. Njegov preventivni učinek nastopi že v prvem mesecu jemanja in prispeva k izboljšanju kakovosti življenja oseb z migreno. Drugi predstavlja novost za preventivno zdravljenje epizodne in kronične migrene. Učinkovit je v različnih odmerkih in se je izkazal za varno zdravilo. Vnos je oralen, začetek delovanja hiter, zdravilo pa ima tudi relativno kratek razpolovni čas. Poleg gepantov so natančneje predstavljena tudi monoklonska protitelesa, ki so se v preventivi migrene izkazala za učinkovita in varna. Eptinezumab je zadnje zdravilo iz te skupine, ki so ga registrirali v Sloveniji. V študijah v tujini se je izkazal z močno, hitro in trajno učinkovitostjo, še posebej pri bolnikih z nenadzorovanimi migrenami.

Ostale teme se lotevajo novih spoznanj o samih mehanizmih in oblikah migrene, dotaknejo pa se tudi spola kot pomembnega dejavnika migrene in nekaterih vidikov, ki so povezani z sledenjem uspešnosti novjših oblik zdravljenja, ter drugih tem. Čeprav o migreni že veliko vemo, še vedno odkrivamo nove razsežnosti, ki jih prinašajo nove tehnologije in tudi stopanje izven okvirjev. Slednje je pri migreni precejšnjega pomena. Prispevek o migrenskem krogu tako poudari, da kognicija ni le značilnost posameznikovih možganov, ampak širšega, družbenega okolja. Migrenska aktivnost je odvisna tudi od razmer v delovnem, družinskem in širšem družbenem okolju, zato je za dolgoročno obvladovanje migrene pomembna tudi kognitivna terapija. Pomembno je tudi stanje odnosov na delovnem mestu in tudi v ožjem družinskem ter širšem družbenem okolju. Med prispevke s podobno vsebino lahko uvrstimo še prispevek o vestibularni migreni, ki je pogosta, a premalokrat prepoznana, čeprav je za njeno učinkovito zdravljenje ključna pravilna diagnoza. Prispevek poudari, da sta pri postavljanju pravilne diagnoze ključna dobra anamneza in

klinični pregled. Zdravljenje je sicer za sedaj podobno kot pri drugih oblikah migrene, za bolj usmerjeno zdravljenje tega tipa migrene pa so potrebne nadaljnje raziskave. Nadalje, dejavniki tako nastanka migrene kot tudi dejavniki sprožanja njenih epizod so številni. Eden je gotovo spol – migrena naj bi bila predvsem bolezen žensk, čeprav zbolevalo tudi moški, saj so pogostnost, trajanje glavobola in onesposabljanje pri ženskah večji. Na žalost so na voljo predvsem posredni podatki o koriščenju zdravstvenih storitev, ki za Slovenijo kažejo, da je zaradi te bolezni obravnavanih bistveno več žensk kot moških, ne glede na to, ali gre za obravnave na primarni ravni ali za bolnišnične obravnave. Tudi analiza porabe zdravil proti migreni je pokazala večjo porabo pri ženskah kot moških. Nadalje, čeprav predstavljajo monoklonska protitelesa, usmerjena proti CGRP, ter antagonisti CGRP receptorjev velik napredek pri zdravljenju migrene, se žal del bolnikov na tovrstno zdravljenje ne odziva, zato bi bilo pomembno, da bi lahko določili bolnike z migreno, ki se bodo dobro odzvali na zdravljenje z biološkimi zdravili. Zdi se, da serumski CGRP izpolnjuje merila za zanesljiv biomarker učinkovitosti zdravljenja, kar pa je treba še potrditi. Poleg tega so pomembna postavka tudi laboratorijske značilnosti serumskega CGRP. Eden od prispevkov se tako dotakne tudi laboratorijskih meritev – predstavljena študija je pokazala velike interindividualne razlike v ravneh CGRP, medtem ko so se ravni pri istem posamezniku ob različnih časih odvzema izkazale za stabilne.

Pomemben prispevek predstavlja prispevek o vlogi zdravnika družinske medicine v obravnavi bolnikov z migreno. Zdravnik družinske medicine je namreč tisti, ki prvi pride v stik s takšnim bolnikom in ima tudi pomembno mesto v vodenju njegove bolezni, zato je pomemben člen v verigi obvladovanja te bolezni. V prispevku je poudarjeno, da je za učinkovitost obravnave pomembno sodelovanje obeh – zdravnika in bolnika. Zdravstvena oskrba, usmerjena na bolnika, in opolnomočen bolnik, ki pozna svojo migreno in aktivno sodeluje pri obravnavi in zdravljenju bolezni, je bistven za učinkovito zdravljenje. Med bolnikom in zdravnikom je torej pomemben dogovor o kontrolnem pregledu, spremljanju učinkovitosti in stranskih učinkih zdravila z dnevnikom ter poduku, kdaj naj pride na izreden pregled.

Posebno pozornost si na koncu zasluži še prispevek o posodobljenih smernicah Evropskega združenja za glavobol (EHF) iz leta 2022 za preventivno zdravljenje migrene. Na kratko povzema, da se lahko v preventivi migrenskih glavobolov uporabijo peroralna netarčna zdravila, ki pa jih spremljajo tudi nekateri neželeni učinki in so različno učinkovita. Peroralno preventivno zdravljenje je možno tudi z rimegepantom, ki se lahko istočasno uporabi tudi za akutno zdravljenje migrene. Dokazano učinkovito je tudi zdravljenje z onabotulin toksinom A. Dokazi za uporabo vseh monoklonskih protiteles v zdravljenju epizodne in kronične migrene imajo po rezultatih dosedanjih raziskav zmerno oziroma močno jakost, zato je bilo mogoče izdati nadgrajene smernice. Monoklonska protitelesa s tarčnim delovanjem na CGRP pot so tako priporočena za preventivno zdravljenje migrene in tudi ob dolgotrajni uporabi kažejo učinkovitost ter varnost.

Zaključimo lahko, da pričujoča publikacija ponovno zajema številne vidike s področja migrene in bralcem prinese veliko zanimivih informacij in pristopov v obravnavi te močno onesposablajoče bolezni. Branje zato priporočam ne samo strokovni javnosti različnih zdravstvenih strok, temveč tudi študentom in specializantom različnih medicinskih vej.

Prof. dr. Lijana Zaletel-Kragelj, dr. med.
Katedra za javno zdravje
Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

REVIEW OF THE E-TEXTBOOK 'MIGRAINE 2024'



The burden of migraine in Slovenia is certainly not negligible. This is reflected in various indicators of the burden of the disease, ranging from prevalence to years lived with this disability, including economic indicators. Continuous monitoring of new developments in the management of this disease is therefore essential.

The latest textbook MIGRAINE 2024, published on the occasion of the meeting bearing the same name, furthers the tradition of continuing education in this field. The papers in this year's edition are quite diverse, which is also its strength.

Its main focus are pharmacological approaches to migraine management. As people suffering from migraine are severely hampered by the disease and the burden of the disease on society is consequently enormous, appropriate treatment is of paramount importance. In addition to acute treatment with ditans and monoclonal antibodies against the calcitonin gene-related peptide (CGRP), newer treatments include gepants – antagonists of the CGRP receptor. Among gepants, rimegepant and atogepant are presented in more detail. The former is the first gepant available in Slovenia. It represents an important novelty as it can be used in abortive and preventive treatment. Its preventive effect occurs in the first month of administration and contributes to improving the quality of life of migraine sufferers. The second is a novelty for the preventive treatment of episodic and chronic migraine. It is effective in different doses and has proven to be safe. It is administered orally, has a rapid onset and a relatively short half-life. In addition to gepants, monoclonal antibodies, which have been shown to be effective and safe in migraine prophylaxis, are presented in more detail. Eptinezumab is the latest medication from this group to be registered in Slovenia. In studies abroad, it has shown strong, rapid and durable efficacy, especially in patients with uncontrolled migraines.

Some of the other topics addressed include new insights into the mechanisms and forms of migraine itself, gender as an important determinant of migraine and some aspects related to tracking the success of newer treatments. Firstly, although we already know a lot about migraine, we are still discovering new dimensions brought about by new technologies, as well as by stepping outside the box. The latter is of considerable importance in migraine. The paper on the migraine cycle thus emphasises that cognition is not only a feature of the individual brain but of the wider, social environment, and that migraine activity also depends on the conditions of the work and family environment and the wider social environment. Cognitive therapy is therefore also important for the long-term management of migraine. The state of relationships in the workplace as well as in the immediate family and wider social environment is also significant. Other papers with similar content include one on vestibular migraine, which is common but often not diagnosed, where a correct

diagnosis is the key to effective treatment. The paper stresses that a good medical history and clinical examination are key to a correct diagnosis. While treatment is currently similar to other forms of migraine, further research is needed to better target the treatment of this type of migraine. Furthermore, there are many factors that both trigger migraine episodes and the onset of migraine itself. One is certainly gender—migraine is thought to be primarily a women’s disease, although men also suffer from it, as the frequency, duration and debilitating effect of headaches are greater in women. Unfortunately, the available data on the use of health services are mainly indirect and, for Slovenia, show that significantly more women than men are treated for migraine, whether at the primary level or in a hospital. The analysis of the consumption of migraine medication also shows a higher consumption by women than men. Furthermore, although anti-CGRP monoclonal antibodies and CGRP receptor antagonists represent a major advance in the treatment of migraine, some patients do not respond to such treatments. It would therefore be important to be able to identify migraine patients who respond well to treatment with biologics. Serum CGRP seems to meet the criteria for a reliable biomarker of treatment efficacy, but this still needs to be confirmed. Furthermore, the laboratory characteristics of serum CGRP are also an important consideration. One of the papers also touches on laboratory measurements, presenting a study showing large inter-individual variations in CGRP levels, while levels in the same individual at different collection times appeared to be stable.

The paper on the role of the family physician in the management of patients with migraine presents an important contribution. The family physician is the first point of contact with the patient and plays an important role in the management of the patient’s disease, making them an important link in the disease management chain. The paper emphasises that the cooperation of both the physician and the patient is important for the effective management of the disease. Patient-centred care and an empowered patient who knows their migraine and actively participates in the management and treatment of the disease is essential for effective treatment. It is therefore vital for the patient and the physician to agree on a follow-up, to monitor the effectiveness and side effects of the medication using a diary, and to give instructions on when to come for an emergency check-up.

Finally, the paper on the 2022 update of the European Headache Federation (EHF) guidelines for the preventive treatment of migraine deserves special attention. It briefly summarises that oral non-targeting medicines can be used in the prevention of migraine headaches, but that they are also associated with some side effects and vary in effectiveness. Oral preventive treatment is also possible with rimegepant, which can simultaneously be used for the acute treatment of migraine. Treatment with onabotulinumtoxinA has also been shown to be effective. The evidence for the use of all monoclonal antibodies in the treatment of episodic and chronic migraine is moderate or strong according to the results of previous studies, which made it possible to issue updated guidelines. Monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway

are thus recommended for the preventive treatment of migraine and show efficacy and safety even with long-term use.

In conclusion, this year's textbook once again covers many aspects of migraine and provides readers with a wealth of interesting information and approaches in the management of this severely debilitating disease. I therefore recommend it not only to the professional public of the various medical fields, but also to students and specialists in the various branches of medicine.

*Prof. Lijana Zaletel-Kragelj, MD, PhD
Department of Public Health
Faculty of Medicine of the University of Ljubljana*



prof. dr.

LIJANA ZALETEL KRAGELJ

dr. med., spec. epidemiol. in spec. jav. zdravja

Rojena leta 1958 v Murski Soboti, Slovenija.

Doktorica medicine 1982, magisterij 1989, doktorat 1997, vse Univerza v Ljubljani, Slovenija. Specializacija iz epidemiologije 2002 in specializacija iz javnega zdravja 2011, oboje Zdravniška zbornica Slovenije.

Docentka za javno zdravje na Medicinski fakulteti Univerze v Ljubljani (UL MF) 2005, izredna profesorica 2010, redna profesorica od leta 2015; gostujoča profesorica Berlin School of Public Health, Nemčija, 2011 in Andrija Štampar School of Public Health, Hrvaška. Avtorica in soavtorica več univerzitetnih učbenikov, zadnji z naslovom Javno zdravje leta 2023.

Vodja raziskovalne skupine Center za javno zdravje na Katedri za javno zdravje UL MF, Katedri za javno zdravje, 2011. Predstojnica Katedre za javno zdravje UL MF, 2019.

Od leta 2001 dalje vodja projektno raziskovalne skupine v dveh raziskovalnih projektih, članica v osmih raziskovalnih projektih. Glavno strokovno znanje na področju epidemiologije in raziskovalne metodologije javnega zdravja. Objavila več izvirnih raziskovalnih člankov v mednarodnih znanstvenih revijah s količnikom vpliva. Članica projekta Pakt stabilnosti o usposabljanju in raziskavah javnega zdravja v jugovzhodni Evropi (2001–2010).

Urednica ene in sourednica dveh knjig 1. izdaje knjižne serije A Handbook for Teachers, Researchers and Health Professionals ter sourednica dveh knjig 2. izdaje te serije, vse Jacobs Publishing Company, Lage, Nemčija. Dolgoletna področna urednica mednarodno priznane slovenske revije Zdravstveno varstvo.

Nacionalna koordinatorica specializacije iz javnega zdravja za zdravnike in zdravnike dentalne medicine pri Zdravniški zbornici Slovenije, 2011–2018. Koordinatorica znanstvene smeri Javno zdravje na doktorskem študijskem programu Biomedicina Univerze v Ljubljani od leta 2018 dalje.



VPLIV SPOLA NA MIGRENO V SLOVENIJI

THE INFLUENCE OF SEX AND GENDER ON MIGRAINE IN SLOVENIA

Denis Perko, Aleš Korošec

POVZETEK

Obstaja mnenje, da je migrena bolezen žensk, čeprav za njo zbolevalo tudi moški. Pogostnost in trajanje glavobola ter onesposobljenost so večji pri ženskah. Posledično so obravnave pri zdravniku in predpisovanje analgetikov pogostejši pri ženskah. Vpliv spola na epidemiologijo migrene v Sloveniji ni znan. Pri analizi smo si pomagali s podatki, dostopnimi na Nacionalnem inštitutu za javno zdravje. Podatki o migreni so bili pridobljeni posebej s primarne in sekundarne zdravstvene ravni, pri čemer povezava med podatki ni znana. Podatki s primarne in sekundarne zdravstvene ravni so pokazali večje število primerov migrene pri ženskah. Povprečno razmerje med številom vseh primerov migrene med ženskami in moškimi na primarni zdravstveni ravni je bilo 4,9 : 1. Izstopa migrena z avro z manjšim povprečnim razmerjem (3,9 : 1). Največje število migren so pri obeh spolih predstavljale neopredeljene migrene, sledile so migrene brez avre. Po starostnih skupinah pri moških je bilo število podanih diagnoz največje v starostni skupini 30–39 let, pri ženskah 40–49 let. Tudi v primeru števila bolnišničnih obravnav je opazno večje število obravnav pri ženskah, vendar je bil opazen trend zmanjševanja razlike števila med spoloma. Največje število bolnišničnih epizod je bilo pri obeh spolih pri migreni z avro. Sledile so migrene brez avre in neopredeljene migrene. Poraba zdravil proti migreni je pokazala večjo porabo zdravil pri ženskah. Povprečno število porabljenih zdravil po DDD na osebo na leto ni pokazalo bistvene razlike pri porabi triptanov in anti-CGRP zdravil med spoloma, nekaj več ergot derivatov je bilo porabljenih pri moških. Podatki o številu koledarskih dni bolniškega staleža za polni delovni čas so pokazali večje število pri ženskah. Po drugi strani je povprečno trajanje bolniškega staleža za polni delovni čas nekoliko večje pri moških. Lahko se zaključi, da je vpliv spola na epidemiologijo migrene v Sloveniji podoben vplivu drugod po svetu.

Ključne besede: migrena, Slovenija, spol.

ABSTRACT

Migraine, although conventionally labelled a predominantly female disease, affects both sexes. Women typically experience more frequent and prolonged headaches, resulting in heightened disability levels. Consequently, female patients tend to seek medical assistance more frequently, leading to increased prescription of analgesics. Despite this, the impact of gender on migraine epidemiology in Slovenia remains largely unexplored. The present analysis used data sourced from the National Institute of Public Health to investigate

this phenomenon. Migraine data was obtained separately from primary and secondary healthcare, with the interplay between the datasets remaining unknown. Notably, findings from the primary and secondary healthcare sectors showed a higher number of migraine cases in women. The average ratio between the number of all migraine cases between women and men at the primary healthcare level was 4.9:1, with migraine cases with aura stands out with a smaller average ratio (3.9:1). The majority of cases were classified as unspecified migraine, a trend observed across both sexes, followed by migraine without aura. According to age group, the number of diagnoses was highest among men aged 30–39 and women aged 40–49. Even in the case of the number of hospital treatments, a noticeably higher number of treatments are undertaken for women, but there was a noticeable trend of decreasing the number difference between the sexes. The highest number of hospital episodes was for migraine with aura in both sexes. Migraines without aura and unspecified migraines followed. The consumption of anti-migraine drugs showed higher drug consumption among women. The average number of drugs used according to DDD per inhabitant per year did not show a significant difference in the use of triptans and anti-CGRP drugs between the sexes; slightly more ergot derivatives were used in men. Data on the number of calendar days of full-time sick leave showed a higher number for women. On the other hand, the average duration of full-time sick leave is slightly longer for men. It can be concluded that the influence of gender on the epidemiology of migraine in Slovenia is similar to the influence observed elsewhere in the world.

Keywords: gender, migraine, sex, Slovenia.

UVOD

Migrena je pomemben vzrok onesposobljenosti. Pri ženskah je od tri- do štirikrat pogostejša kot pri moških (1, 2). Prevalenco migrene je težko oceniti zaradi opredelitve migrene, ki zajema razna stanja različnih intenzivnosti, pogostnosti in trajanja (3). Ocenjeno je, da 46 % odraslih doživlja glavobol, od tega 42 % tenzijskega tipa in 11 % migreno (4).

Tonini in sod. so izpostavili spolne razlike pri glavobolih, zlasti pri migreni, ki naj bi bila predvsem bolezen žensk (1). Pojavnost migrene ima pri obeh spolih bimodalni vzorec z vrhoma pojavnosti pri petintridesetih in petdesetih letih ter upadanjem s starostjo. Pri ženskah po puberteti je migrena od tri- do štirikrat pogostejša kot pri moških – prevalenca pri ženskah znaša 20,7 % in moških 9,7 % (1, 2). Poleg višje prevalence imajo ženske daljše napade, večje tveganje za ponovitev napadov, večjo onesposobljenost in daljši čas okrevanja. Vprašalnik o oceni onesposobljenosti pri migreni (The Migraine Disability Assessment questionnaire – MIDAS score) je pokazal, da so ženske 1,34-krat pogosteje poročale o hudi onesposobljenosti (MIDAS 4). Razlika je lahko posledica hormonskega vpliva, različnega odziva na bolečino, strukturnih in

funkcionalnih možganskih razlik, genetskih dejavnikov ter različnih vedenjskih in prehranjevalnih navad. Ključno vlogo naj bi imel estrogen, kar bi lahko pojasnilo večjo nagnjenost žensk k migreni. Slednje potrjujeta prisotnost receptorjev za spolne hormone v trigeminovaskularnem sistemu in incidenca migrenskih napadov med življenjem – strmo naraščanje med puberteto, vrhunec v reproduktivnem obdobju in zmanjšanje po menopavzi (5–7). Podobno mnenje so povzeli Allais in sod. (8). Hormonski vpliv se pozna pri menstrualni migreni z vplivom premenstrualnih sprememb v estrogenski ravni na pričetek migrene, kar ne velja za progestogen (9). V zadnjih letih se je kot eden izmed ključnih dejavnikov v migrenski patologiji izkazal peptid, povezan z genom za kalcitonin (calcitonin gene-related peptide – CGRP). Na njegovo signalno pot lahko vplivajo hormoni (10). Povečana sprostitivnost CGRP iz trigeminalnih ganglijev je ključnega pomena pri sprožitvi migrenskega glavobola. Pomislilo se je na spolne razlike pri odzivu na CGRP protitelesa, vendar študije do sedaj tega niso dokazale (6, 11, 12).

Vpliv spola na pojavnost migrene v Sloveniji ni znan. Študij na tem področju ni. V prispevku so prikazana določena dejstva o vplivu spola na migreno v Sloveniji.

METODE

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

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

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

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

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

Podatki so bili porazdeljeni po spolu, diagnostičnih kodah, starostnih skupinah in statističnih regijah izvajalcev zdravstvenih storitev. Pridobljeni so bili posebej s primarne in sekundarne/terciarne zdravstvene ravni (specialistična zunajbolnišnična obravnava, bolnišnična obravnava). Povezava med podatki primarne in sekundarne/terciarne zdravstvene ravni ni znana, zaradi česar

je bila analiza podatkov opravljena posebej za primarno in sekundarno/ zdravstveno raven. Konkretnjših podatkov za oceno prevalenčne stopnje ni.

Opazovano obdobje je bilo med letoma 1997 in 2022 za primarno, 2001 in 2022 za sekundarno zdravstveno raven ter 2013 in 2022 za bolnišnične obravnave. Podatki o številu prebivalcev so bili pridobljeni s portala Statističnega urada Republike Slovenije (SURS).

Za primarno in sekundarno zdravstveno raven se je najprej analiziralo število primerov ob prvem obisku po spolu, diagnostičnih kodah in starostnih skupinah. Iz teh podatkov so se izračunala povprečna razmerja med različnimi migrenskimi glavoboli. Za bolnišnično obravnavo se je zaradi majhnega števila podatkov analiziralo le število primerov po spolu in diagnostičnih kodah. Incidenčne stopnje se glede na ločenost podatkov s primarne in sekundarne zdravstvene ravni ni izračunalo.

Spremljanje porabe zdravil in analizo podatkov o porabi zdravil na podlagi Zakona o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva za nacionalne namene opravlja NIJZ kot neodvisna organizacija. Podatke na NIJZ se spremlja na podlagi dveh zbirk, in sicer zbirke NIJZ 64 – Evidenca porabe zdravil, izdanih na recept, ter zbirke NIJZ 66 – Evidenca porabe zdravil v bolnišnicah.

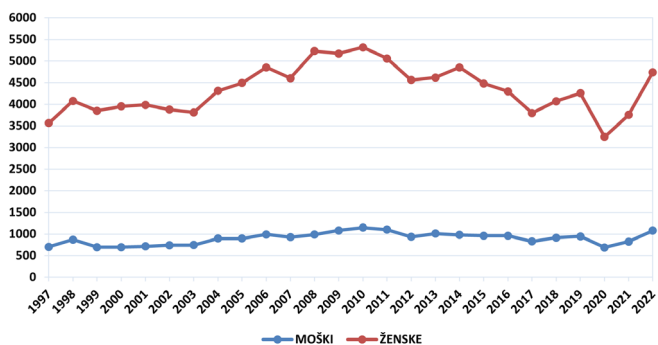
Vir podatkov o bolniškem staležu je Potrdilo o upravičeni zadržanosti od dela, BOL, ki ima zakonsko podlago v Zakonu o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva, NIJZ 3. Istočasno se zbirajo podatki tudi za statistične raziskave, ki se v predpisani obliki zapišejo v digitalni zapis. Javni in zasebni izvajalci zdravstvenega varstva na primarni ravni (ambulante izbranih osebnih zdravnikov) poročajo območnim enotam NIJZ do 8. dne v mesecu za pretekli mesec.

REZULTATI

Absolutno število primerov migren pri ženskah in moških

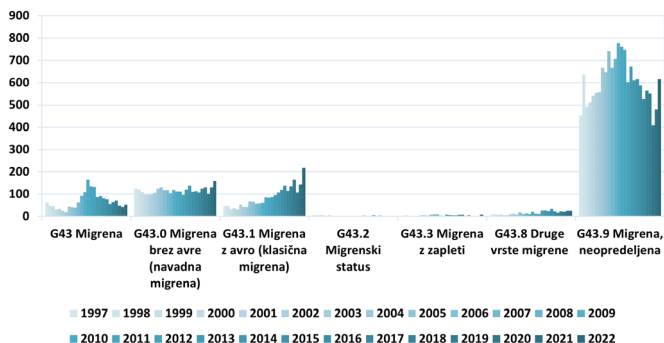
Primarna zdravstvena raven

Na primarni zdravstveni ravni se je pokazalo postopno višanje števila diagnoz migren ob prvem obisku na primarni zdravstveni ravni pri ženskah med letoma 1997 in 2010, sledilo je padanje števila med letoma 2010 in 2017 s ponovnim višanjem po letu 2017 ob opaznem vplivu pandemije covid-19 v letih 2020 in 2021 (slika 1). Nihanja so bila manj izrazita pri moških. Več diagnoz migrene je bilo pričakovano pri ženskah kot pri moških. Povprečno razmerje med številom vseh primerov migrene med ženskami in moškimi med letoma 1997 in 2022 je bilo 4,9 : 1.



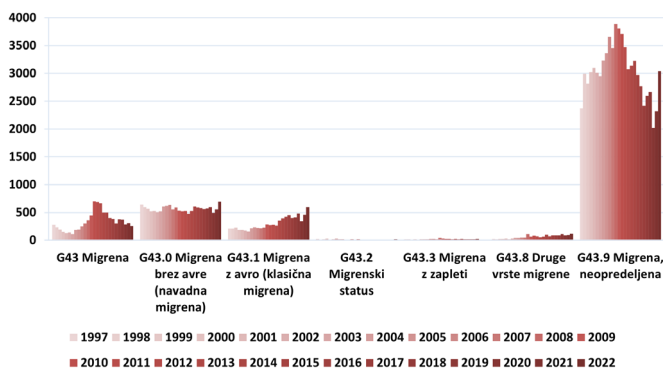
Slika 1. Število diagnoz G43 ob prvem obisku na primarni zdravstveni ravni po spolu med letoma 1997 in 2022.

Analiza podatkov po diagnostičnih kodah MKB-10 je pokazala, da je bilo največ diagnoz migren med letoma 1997 in 2022 uvrščenih med neopredeljene migrene tako pri moških kot pri ženskah, kar je lahko posledica slabe prepoznave migrenskih vrst ali napačnega kodiranja (sliki 2 in 3). Sledile so migrene brez avre in migrene z avro. Razlik med spoloma ni bilo.

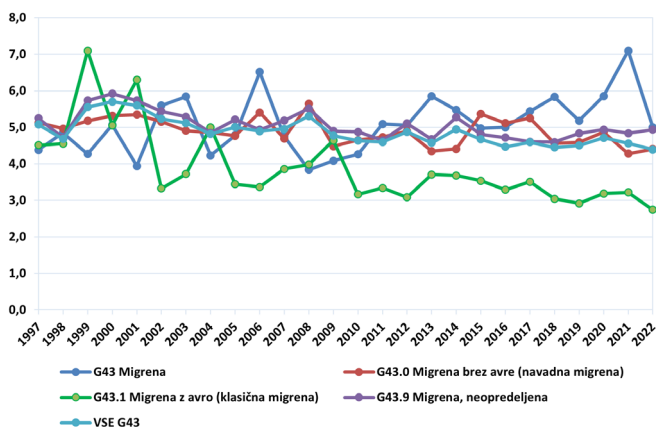


Slika 2. Število podrobnih diagnoz G43 ob prvem obisku na primarni zdravstveni ravni pri moških med letoma 1997 in 2022.

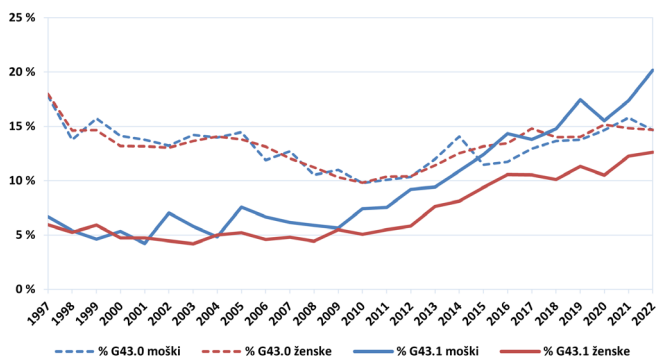
Analiza razmerij diagnoz migren po MKB-10 je pokazala izstopajoče razmerje med ženskami in moškimi pri migreni z avro (slika 4). Povprečne vrednosti razmerij med letoma 1997 in 2022 so bile pri migreni (G43) 5,1 : 1, migreni brez avre (G43.0) 4,9 : 1, migreni z avro (G43.1) 3,9 : 1, neopredeljenih migrenah (G43.) 5,1 : 1 in vseh migrenah 4,9 : 1.



Slika 3. Število podrobnih diagnoz G43 ob prvem obisku na primarni zdravstveni ravni pri ženskah med letoma 1997 in 2022.



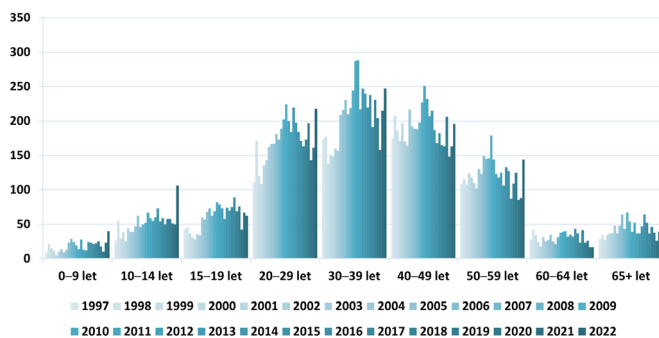
Slika 4. Razmerje števila podrobnih diagnoz G43 med ženskami in moškimi ob prvem obisku na primarni zdravstveni ravni med letoma 1997 in 2022.



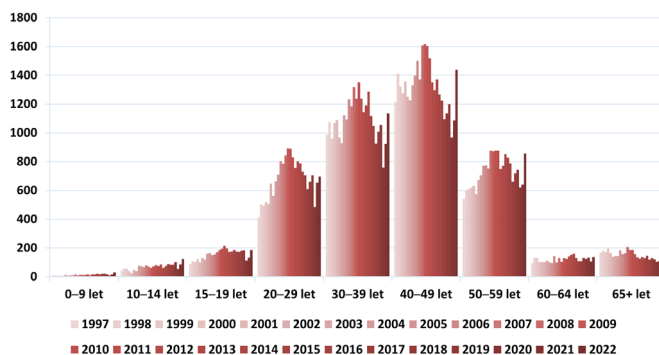
Slika 5. Delež podrobnih diagnoz G43 ob prvem obisku na primarni zdravstveni ravni med vsemi G43 po spolu med letoma 1997 in 2022.

Izstopa razmerje pri migreni z avro, ki je pod povprečjem. Razlogi so lahko boljša prepoznava ali več primerov migren z avro pri moških ali zgolj napačno kodiranje. Podobno je opaziti na sliki 5. Večje razlike pri migreni brez avre med spoloma ni.

Po starostnih skupinah pri moških je bilo število podanih diagnoz največje v starostni skupini 30–39 let, pri ženskah 40–49 let (sliki 6 in 7).



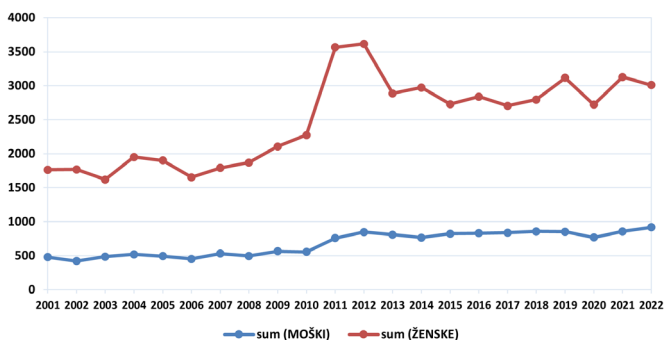
Slika 6. Število diagnoz G43 ob prvem obisku na primarni zdravstveni ravni pri moških po starostnih skupinah med letoma 1997 in 2022.



Slika 7. Število diagnoz G43 ob prvem obisku na primarni zdravstveni ravni pri ženskah po starostnih skupinah med letoma 1997 in 2022.

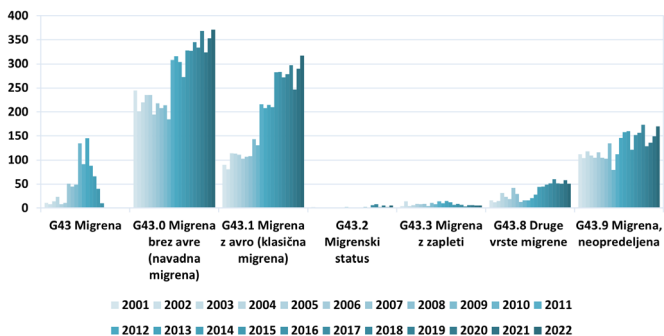
Sekundarna zdravstvena raven

Tudi na sekundarni zdravstveni ravni je opaziti večje število diagnoz migren pri ženskah (slika 8). Največje število diagnoz pri ženskah je bilo postavljenih v letih 2011 in 2012. Pri moških tega ni opaziti. Opazno je blago povečanje števila po letu 2010.

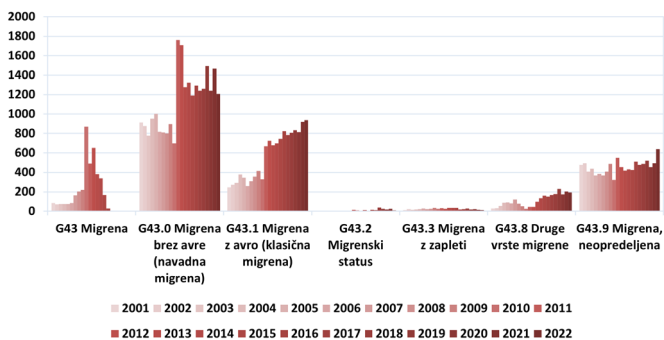


Slika 8. Število končnih diagnoz G43 na sekundarni zdravstveni ravni po spolu med letoma 2001 in 2022.

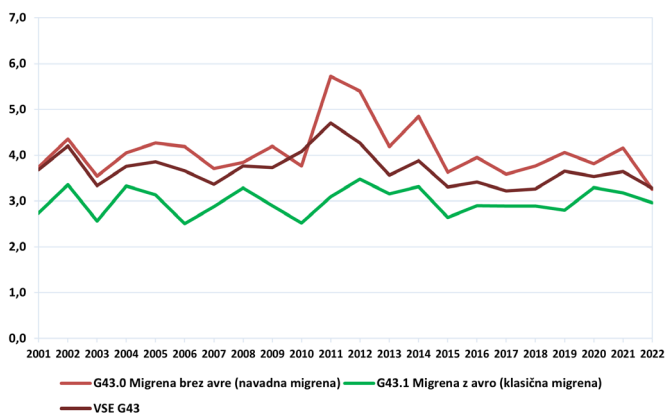
Večino diagnoz so pri obeh spolih predstavljale migrene brez avre, sledile so migrene z avro (sliki 9 in 10). Ponovno je opazna razlika v deležu migren z avro pri moških in ženskah (sliki 11 in 12). Moški so imeli višji delež migren brez avre. Po drugi strani so ženske imele višji delež migren brez avre, kar ni bilo opaziti na primarni zdravstveni ravni.



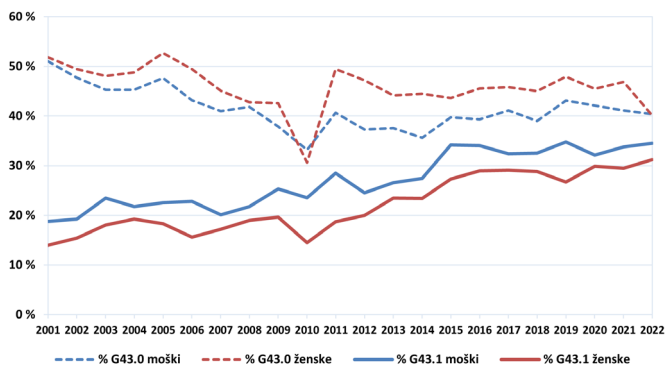
Slika 9. Število podrobnih končnih diagnoz G43 na sekundarni zdravstveni ravni pri moških med letoma 2001 in 2022.



Slika 10. Število podrobnih končnih diagnoz G43 na sekundarni zdravstveni ravni pri ženskah med letoma 2001 in 2022.



Slika 11. Razmerje števila končnih diagnoz G43 med ženskami in moškimi na sekundarni zdravstveni ravni med letoma 2001 in 2022.

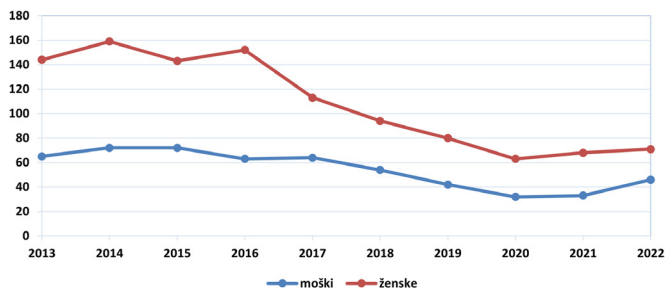


Slika 12. Delež podrobnih končnih diagnoz G43 na sekundarni zdravstveni ravni med vsemi G43 po spolu med letoma 2001 in 2022.

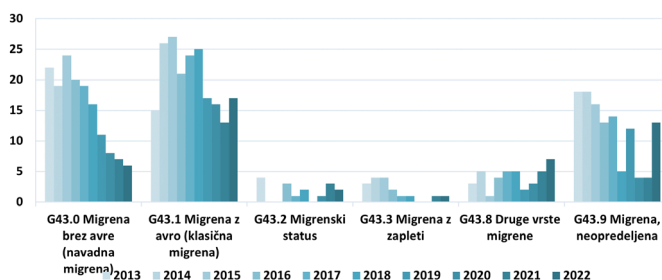
Bolnišnične obravnave

Tudi v primeru števila bolnišničnih obravnav je opazno večje število obravnav pri ženskah, vendar je opazen trend zmanjševanja razlike števila med spoloma (slika 13).

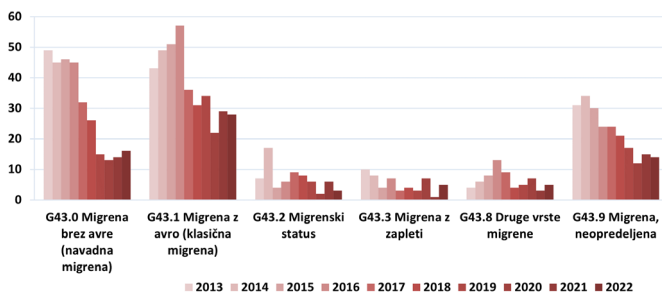
Največje število bolnišničnih epizod pri obeh spolih je bilo pri migreni z avro (sliki 14 in 15). Sledile so migrene brez avre in neopredeljene migrene.



Slika 13. Število bolnišničnih epizod z glavno diagnozo G43 po spolu med letoma 2013 in 2022.



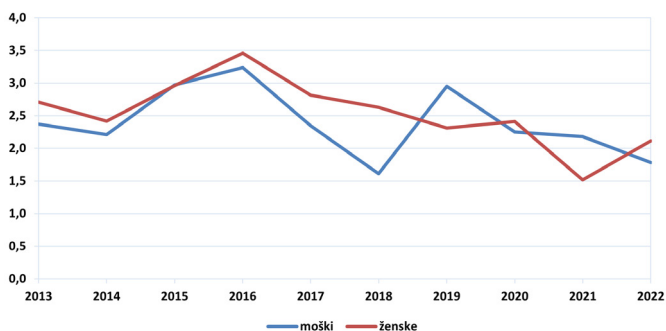
Slika 14. Število bolnišničnih epizod s podrobnimi glavnimi diagnozami G43 pri moških med letoma 2013 in 2022.



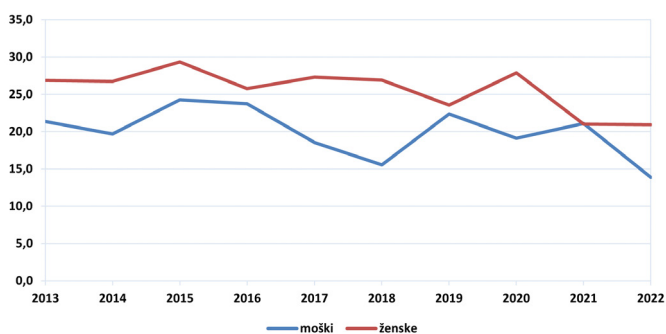
Slika 15. Število bolnišničnih epizod s podrobnimi glavnimi diagnozami G43 pri ženskah med letoma 2013 in 2022.

Povprečna ležalna doba je bila pri obeh spolih kratka (slika 16). Glede na letna nihanja ni bilo opaziti bistvene razlike med spoloma.

Po povprečni starosti je bilo opaziti, da so bile hospitalizirane ženske nekoliko starejše od hospitaliziranih moških (slika 17). V obeh primerih so bile v povprečju hospitalizirane mlajše, večinoma odrasle osebe.



Slika 16. Povprečna ležalna doba bolnišničnih epizod z glavno diagnozo G43 po spolu med letoma 2013 in 2022 v dnevih.



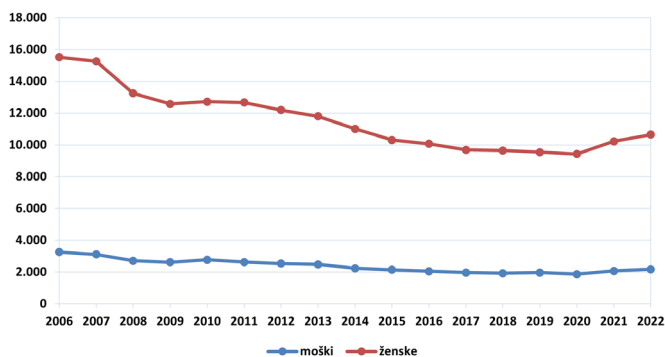
Slika 17. Povprečna starost pacientov z epizodo z glavno diagnozo G43 po spolu med letoma 2013 in 2022.

PORABA ZDRAVIL PRI MIGRENI

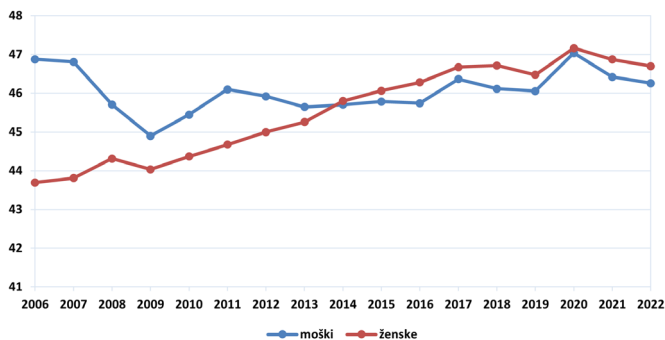
Poraba zdravil proti migreni je pokazala večjo porabo zdravil pri ženskah (slika 18). Po trendu padanja porabe med letoma 2006 in 2020 je po letu 2020 pri ženskah opazen trend naraščanja. Podobno, a v manjši meri je opaziti pri moških.

Povprečna starost prejemnikov zdravil proti migreni se pri obeh spolih v zadnjih letih giblje okrog 46 let (slika 19). V zadnjih letih bistvene razlike med spoloma ni.

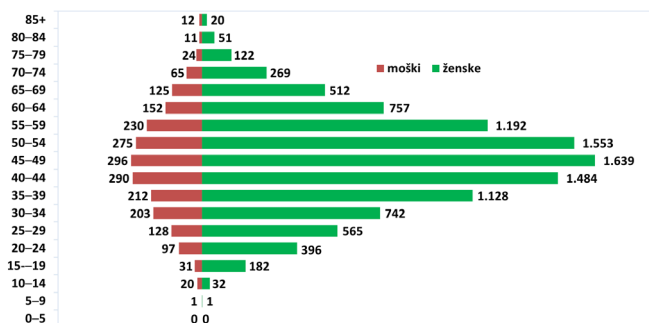
Starostna porazdelitev prejemnikov zdravil je pokazala, da je bila ta največja pri starostni skupini 45 do 49 let pri obeh spolih (slika 20).



Slika 18. Število prejemnikov zdravil iz skupine N02C Zdravila proti migreni med letoma 2006 in 2022.

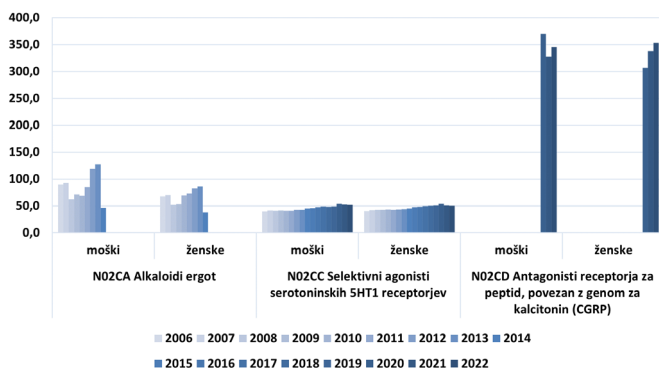


Slika 19. Povprečna starost prejemnikov zdravil iz skupine N02C Zdravila proti migreni med letoma 2006 in 2022.



Slika 20. Starostna porazdelitev prejemnikov zdravil iz skupine N02C Zdravila proti migreni v letu 2022.

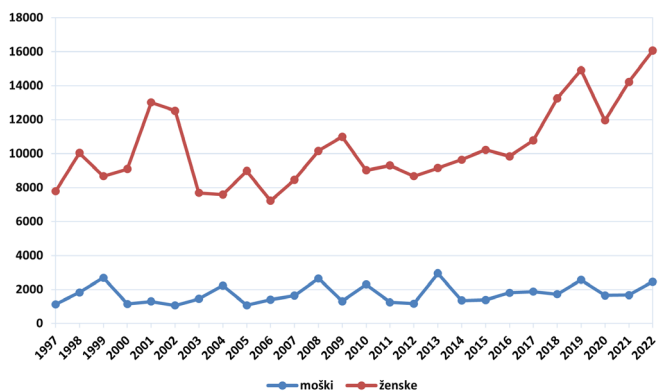
Povprečno število porabljenih zdravil po DDD na osebo na leto ni pokazalo bistvene razlike pri porabi triptanov in anti-CGRP zdravil med spoloma, nekaj več ergot derivatov je bilo porabljenih pri moških (slika 21).



Slika 21. Povprečno število porabljenih DDD po spolu na osebo na leto iz skupine NO2C Zdravila proti migreni po ATC4 med letoma 2006 in 2022.

MIGRENA IN BOLNIŠKI STALEŽ

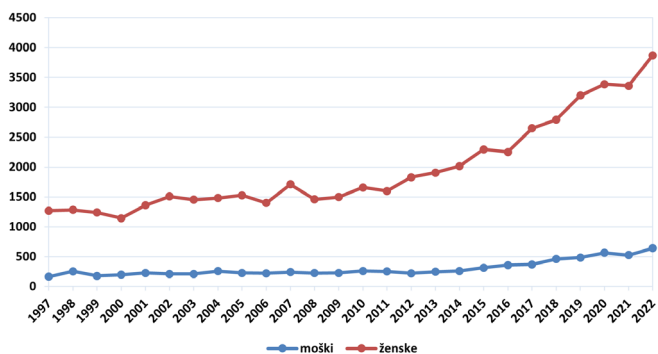
Podatki o številu koledarskih dni bolniškega staleža za polni delovni čas so pokazali večje število pri ženskah (slika 22). Po nihanju števila med letoma 1997 in 2010 je pri ženskah po letu 2012 opazen trend naraščanja. Pri moških tega ni opaziti.



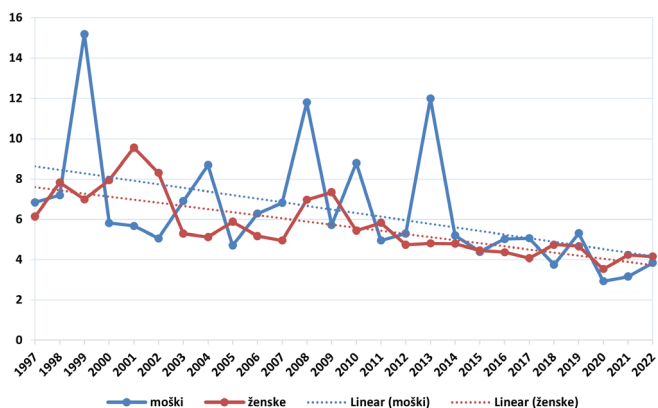
Slika 22. Skupno število koledarskih dni bolniškega staleža za polni delovni čas med letoma 1997 in 2022 zaradi migrene.

Podobno je pri številu primerov bolniškega staleža za polni delovni čas (slika 23). Po letu 2011 je opazen izrazit trend naraščanja števila primerov pri ženskah, manj pri moških.

Po drugi strani je povprečno trajanje bolniškega staleža za polni delovni čas nekoliko večje pri moških (slika 24).



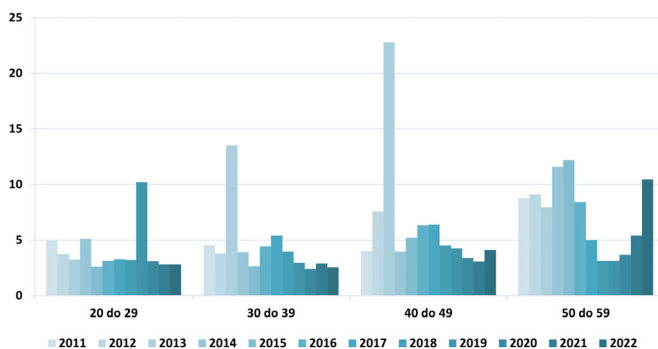
Slika 23. Število primerov bolniškega staleža za polni delovni čas med letoma 1997 in 2022 zaradi migrene.



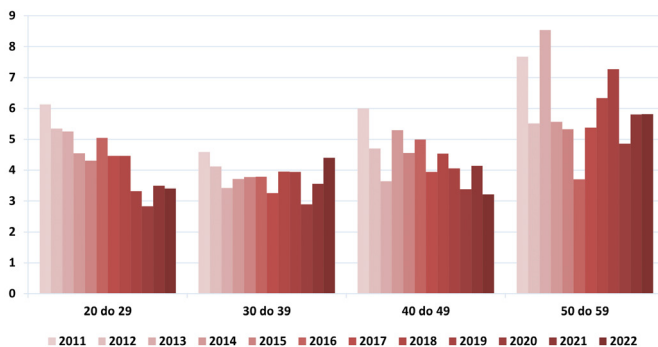
Slika 24. Povprečno trajanje bolniškega staleža za polni delovni čas (koledarski dnevi) po spolu med letoma 1997 in 2022.

Povprečno trajanja bolniškega staleža za polni delovni čas je bilo najdaljše pri starostni skupini 50 do 59 let pri obeh spolih (sliki 25 in 26).

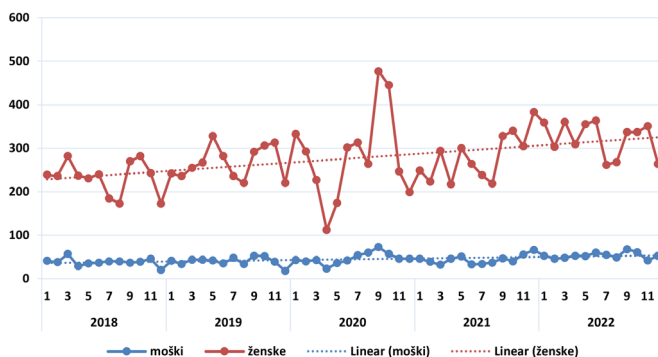
Skupno število koledarskih dni bolniškega staleža za polni delovni čas po mesecih je pokazalo večje število pri ženskah, pri katerih je opazen trend naraščanja (slika 27). Pri ženskah izstopa pandemično leto 2020 z nihanjem števila, ki bi lahko sovpadlo s pojavom 1. in 2. vala covid.



Slika 25. Povprečno trajanje bolniškega staleža za polni delovni čas (koledarski dnevi) pri moških med letoma 2011 in 2022.



Slika 26. Povprečno trajanje bolniškega staleža za polni delovni čas (koledarski dnevi) pri ženskah med letoma 2011 in 2022.



Slika 27. Skupno število koledarskih dni bolniškega staleža za polni delovni čas po mesecih med letoma 2018 in 2022 z razlogom zadržanosti bolezni in diagnozo G43.

RAZPRAVA

Ponovno je treba poudariti, da v Sloveniji nimamo registra bolnikov z glavobolom. Podatki diagnostičnih kod MKB-10 se ločeno zbirajo za primarno in sekundarno/terciarno zdravstveno raven. Enotnih podatkov ni. Večina diagnostičnih kod MKB-10 izvira s primarne zdravstvene ravni, čeprav diagnozo migrena najbolje postavi nevrolog, ki deluje na sekundarni/terciarni zdravstveni ravni. Poleg tega se še vedno poraja dvom o pravilnosti šifriranja podatkov, ker lahko izvajalci zdravstvenih storitev na vseh zdravstvenih ravneh napačno kodirajo vrste migrenskega glavobola po MKB-10. Na podlagi omenjenih dejstev se lahko zaključi, da se lahko iz pridobljenih podatkov poda le groba ocena vpliva spola na epidemiologijo migrene v Sloveniji.

Podatki s primarne in sekundarne zdravstvene ravni so pokazali večje število primerov migrene pri ženskah in moških, kar je skladno z izsledki tujih študij. Povprečno število postavljenih diagnoz migren med letoma 1997 in 2022 na primarni zdravstveni ravni je bilo 5200, od tega 4300 pri ženskah in 900 pri moških, na sekundarni zdravstveni ravni pa 3200, pri ženskah 2500 in moških 700. Največje število migren ob prvem obisku na primarni zdravstveni ravni so predstavljale neopredeljene migrene (G43.9), na sekundarni zdravstveni ravni migrene brez avre (G43.0) kar lahko kaže na slabše prepoznavanje in kodiranje migren na primarni zdravstveni ravni. Na vseh zdravstvenih ravneh so bile pri obeh spolih v povprečju pogostejše migrene brez avre kot z avro, kar je skladno z izsledki iz tujine.

Ocenjeno povprečno razmerje vseh migren med ženskami in moškimi med letoma 1997 in 2022 na primarni zdravstveni ravni je bilo 4,9 : 1, na sekundarni 3,7 : 1, kar je skladneje z izsledki tujih študij. Ocene razmerij posameznih vrst migrenskih glavobolov po kodah MKB-10 med ženskami in moškimi so pokazale, da je bilo na primarni zdravstveni ravni pri migreni brez avre (G43.0) razmerje 4,9 : 1, migreni z avro (G43.1) 3,9 : 1, migrenskem statusu (G43.2) 5,9 : 1, migreni z zapleti (G43.3) 6,2 : 1, drugi vrsti migren (G43.8) 3,9 : 1 in neopredeljenih migrenah (G43.9) 5,1 : 1. Na sekundarni zdravstveni ravni je bilo pri migreni brez avre (G43.0) razmerje 4,1 : 1, migreni z avro (G43.1) 3,0 : 1, migrenskem statusu (G43.2) 6,2 : 1, migreni z zapleti (G43.3) 3,4 : 1, drugi vrsti migren (G43.8) 3,2 : 1 in neopredeljenih migrenah (G43.9) 3,6 : 1. V primerjavi s tujimi študijami so bile ocene razmerij podane na osnovi primerov ob obisku, ne pa na podlagi podatkov o prevalenčnih stopnjah, ker teh ni. Tuje študije so pokazale, da je razmerje med ženskami in moškimi pri migreni brez avre 2,8–3,6 : 1 (13). Podobno razmerje je pri migreni z avro (14).

Po starostnih skupinah se je pokazalo, da so bile diagnoze migren na primarni zdravstveni ravni pri moških največkrat postavljene pri starostni skupini 30–39,9 leta, pri ženskah pri 40–49,9 leta.

Pri obeh spolih je bil do 50. leta opazen trend naraščanja, za tem padanja števila primerov. Bimodalnega vzorca se iz starostnih skupin ne da razbrati, vendar je pojavnost migrene glede na starost skladna z izsledki tujih študij.

V primeru bolnišničnih obravnav so večino obravnav predstavljale ženske, vendar se je število obravnav v zadnjih letih zmanjšalo, zlasti pri ženskah. Izisledok je skladen s številom migren. Večino obravnav so pri obeh spolih predstavljale migrene z avro, sledile so migrene brez avre. Migrena z avro je lahko oponašalec ali dejavnik tveganja ob drugih komorbidnostih možganske kapi, kar lahko pojasnjuje večje število hospitalizacij migren z avro. Bistvene razlike v ležalni dobi med obema spoloma ni bilo. Ženske so bile v času hospitalizacije nekoliko starejše od moških, vendar je v vseh primerih šlo za mlajše osebe.

Analiza porabe zdravil proti migreni je pokazala več porabe zdravil pri ženskah kot pri moških, kar je ponovno skladno z izsledki tujih študij. Največ zdravil je bilo pri obeh spolih predpisano v starostni skupini 45–49,9 leta. Povprečno število porabljenih zdravil po DDD na osebo na leto ni pokazalo bistvene razlike pri porabi triptanov in anti-CGRP zdravil med spoloma, nekaj več ergot derivatov je bilo porabljenih pri moških, kar je v nasprotju z izsledki tujih študij (15, 16).

Podatki o številu koledarskih dni in primerov bolniškega staleža za polni delovni čas so pokazali večje število dni pri ženskah, kar je skladno s tujimi študijami (15). Povprečno trajanje bolniškega staleža za polni delovni čas je bilo nekoliko daljše pri moških in najdaljše pri starostni skupini 50 do 59 let pri obeh spolih.

SKLEPNE MISLI

Številni dejavniki vplivajo na večjo pojavnost migrene pri ženskah. Vsi so navzkrižno povezani in vplivajo drug na drugega. V Sloveniji ni registra glavobolov. Posledično natančnejše ocene vpliva spola na epidemiologijo migrene v Sloveniji ne moremo podati, poda se le okvirna ocena.

LITERATURA

1. Tonini MC. Gender differences in migraine. *Neurol Sci.* 2018; 39: 77–8.
2. Vetvik KG, MacGregor EA. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. *Lancet Neurol.* 2017; 16 :76–87.
3. World Health Organization. *Headache disorders and public health: education and management implications.* World Health Organization 2000.
4. Stovner L, Hagen K, Jensen R, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia.* 2007; 27 :193–210.
5. Gupta S, McCarson KE, Welch KM, Berman NE. Mechanisms of pain modulation by sex hormones in migraine. *Headache.* 2011; 51(6): 905–22.

6. Krause DN, Warfvinge K, Haanes KA, et al. Hormonal influences in migraine — interactions of oestrogen, oxytocin and CGRP. *Nat Rev Neurol*. 2021; 17 :621–33.
7. Faubion SS, Batur P, Calhoun AH. Migraine throughout the female reproductive life cycle. *Mayo Clin Proc*. 2018; 93: 639–45.
8. Allais G, Chiarle G, Sinigaglia S, et al. Gender-related differences in migraine. *Neurol Sci*. 2020; 41: 429–36.
9. Vetvik KG, MacGregor EA. Menstrual migraine: a distinct disorder needing greater recognition. *The Lancet Neurology*. 2021; 20: 304–15.
10. Labastida-Ramírez A, Rubio-Beltrán E, Villalón CM, et al. Gender aspects of CGRP in migraine. *Cephalalgia*. 2019; 39: 435–44.
11. Tsai C-K, Tsai C-L, Lin G-Y, et al. Sex differences in chronic migraine: focusing on clinical features, pathophysiology, and treatments. *Curr Pain Headache Rep*. 2022.
12. Charles A, Pozo-Rosich P. Targeting calcitonin gene-related peptide: a new era in migraine therapy. *Lancet*. 2019; 394: 1765–74.
13. Cucurachi L, Devetak M, Torelli P et al. Gender ratio of migraine without aura: observations over time. *Neurol Sci*. 2006; 27: 47–50.
14. Rasmussen BK, Olesen J. Migraine with aura and migraine without aura: an epidemiological study. *Cephalalgia*. 1992; 12(4): 221–8.
15. Buse DC, Loder EW, Gorman JA et al. Sex differences in the prevalence, symptoms, and associated features of migraine, probable migraine and other severe headache: results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study. *Headache*. 2013; 53(8): 1278–99.
16. Brusa P, Allais G, Rolando S et al. Migraine attacks in the pharmacy: a gender subanalysis on treatment preferences. *Neurol Sci*. 2015; 36(1): 93–5.



dr.

DENIS PERKO

dr. med., spec. nevrologije

Datum in kraj rojstva:

- 14. oktober 1978 v Šempetru pri Gorici

Članstvo:

- Zdravniška zbornica Slovenije (od leta 2005)

Izobrazba:

- Dodiplomska:
 - 22. junij 2005: Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani: doktor medicine
- Podiplomska:
 - 10. marec 2011: doktor nevroloških znanosti
 - 21. maj 2013: ZZS: opravljen specialistični izpit, pridobitev naziva specialist nevrologije

Veščine:

- Ultrazvočne preiskave vratnih in možganskih arterij
- Recenzent mednarodno priznanih strokovnih revij na področju nevrologije in avtor več izvirnih, preglednih in strokovnih člankov
- Aktivna udeležba na raznih strokovnih srečanjih

Zaposlitev:

- SB Nova Gorica (20 %)
- NIJZ (80 %)

MIGRENSKI KROG

THE MIGRAINE CYCLE

Marjan Zaletel

POVZETEK

Migrenski krog, ki ga predstavlja migrenska epizoda, je posledica delovanja kognitivnega modela na telo. Predstavlja varovalni odziv organizma na ogrožajoča stanja v okolju in telesu, ki se pojavi pri 10 % človeške populacije. Osrednji dogodek pri nastanku migrenskega kroga je napovedna napaka, ki je posledica neujemanja kognitivnega modela in senzoričnega dotoka iz telesa. Posledica je visceromotorni odziv, ki zajema kranialni parasimpatik. Pojavi se senzitivacija trigeminalnega sistema, kjer je peptid povezan s kalcitoninom (CGRP), pomembna signalna molekula za razvoj in vzdrževanje migrenskega kroga. Migrenski krog je pomemben vir sistemskega CGRP, ki je povezan s kronično migreno. S tega stališča je CGRP antagonizem pomemben za lajšanje posledic neujemanja predvidevanj zaradi kognitivnega modela s senzoričnim vhomom telesa oziroma za preprečevanja razvoja migrenskega kroga. Kognitivni model je občutljiv na spremembe v družbenem okolju, zato je treba pri biopsihosocialni obravnavi bolnikov z migreno upoštevati razmere v delovnem okolju, družinskem in širšem družbenem krogu.

Ključne besede: biopsihosocialna obravnava, kognitivni model, migrena, napaka predvidevanja, napovedno kodiranje.

ABSTRACT

The migraine cycle is represented by a migraine episode, the result of the cognitive model acting on the body. It represents the organism's protective response to threatening conditions in the environment and the body, which occurs in 10% of the human population. The central event in the formation of a migraine cycle is a prediction error, which is the result of a mismatch between the cognitive model and the sensory input from the body. The result is a visceromotor response involving the cranial parasympathetic. Sensitization of the trigeminal system occurs, where the calcitonin gene-related peptide (CGRP) is an important signaling molecule for the development and maintenance of the migraine cycle. The migraine cycle is an important source of systemic CGRP, which is associated with chronic migraine. From this point of view, CGRP antagonism is important for alleviating the consequences of the mismatch of predictions due to the cognitive model with the body's sensory input, and for preventing the development of the migraine cycle. The cognitive model is sensitive to changes in the social environment, so the biopsychosocial treatment of patients with migraine should take into account the conditions in the work environment, family and wider social circle.

Keywords: biopsychosocial approach, cognitive model, migraine, prediction error, predictive coding.

UVOD

Migrenski krog ali migrensko epizodo z vsemi razvitimi fazami razumemo kot odziv živčevja na spremembe zunanjega ali notranjega okolja ali obeh. Tak odziv se zgodi pri približno 10 % populacije. Posledica migrenskega odziva je onesposobljenost, ki lahko pomembno omejuje življenje migrenika in njegove zmogljivosti za izražanje intelektualnih sposobnosti. V sodobni zahodni kulturi, kjer obstaja skrb za čim boljše izrabo individualnih potencialov, se zato veliko raziskovalnega dela namenja iskanju zdravil, ki omogočajo obvladovanje migrene. Z razvojem nevroslikovnih in drugih metod pa si želimo prikazati dogajanje v možganih v času migrenskega kroga in tudi med migrenskimi epizodami. Nova spoznanja na področju nevroznanosti odpirajo možnost novega pogleda na nastanek migrenskega kroga in postavljajo temelje biopsihosocialnega pristopa pri obravnavi migrene. Slednje ni pomembno le za zdravnike, ki se posvečajo kronični bolečini in migreni, ampak tudi za bolnike. Zdravnik, ki razume psihosocialni kontekst migrene, lahko na primeren, bolniku razumljiv način pojasni migreno in dejavnike, ki vplivajo na njeno pojavljanje. To omogoča ozaveščanje psihosocialnih stanj pri migrenikih in spremembe njihovih prepričanj ter pričakovanj.

Kako pride do migrenskega kroga?

Migrenski glavobol, kot vsako drugo bolečino, prištevamo med varovalne dejavnosti organizma, ki so posledica delovanja živčevja. S stališča medicine bolečine so migrenski glavobol in druge spremljajoče težave zavedni korelat nezavednega. Vzrokov za sprožitev migrenske epizode ne smemo iskati v okvari tkiva, ki je običajen, razumen razlog za bolečino, ampak v notranjem delovanju možganov, ki ga šele spoznavamo. Med pomembne teorije, ki skušajo razložiti pomen možganske aktivnosti, spada tudi teorija napovednega kodiranja, povezana z interocepcijo, ki razlaga nastanek bolečine in drugih homeostatskih občutkov, vedenje posameznika in nastanek visceromotoričnih odzivov, med katere prištevamo avtonomni, endokrini in imunološki odziv (1). V skladu s tem je treba pojasniti nekaj osnov, na katerih temelji koncept napovednega kodiranja.

Napovedno kodiranje

Osnovno in temeljno načelo koncepta napovednega kodiranja je model zunanjega in notranjega okolja, ki se izoblikuje z možgani (2). V ta proces so vključeni kognitivni mehanizmi, kot so pozornost, spomin in eksekutivne funkcije. Dogaja se v okviru kognicije, ki ni povezana le s posameznikom, temveč

s širšim fizičnim in družbenim okoljem in predstavlja védenje posameznika in širšega družbenega okolja. Znano je namreč, da lahko konflikti, ki povzročajo stres, v družbenem okolju migrenika sprožijo migrensko epizodo. V primeru migrene je pomembno tudi fizično okolje, saj je znano, da na nastanek migrenske epizode delujejo vremenski in sezonski pojavi. Kako lahko hkrati fizično in družbeno okolje sprožita migrenski krog? Konvencionalen pogled na pojav bolezenskih simptomov jasno loči duševne pojave od fizičnih, bioloških. Če z razpoložljivimi diagnostičnimi metodami ne ugotovimo vzroka simptomov, naš razum uvrsti take pojave v duševno sfero. V primeru migrene nas intuicija opozarja, da ne gre za ločeni stanji, temveč za tesno povezavo in prepletanje med njima. Slednje dokazuje tudi sodobno zdravljenje migrene s CGRP antagonisti, ki postajajo osrednji del obravnave bolnikov z migreno. Torej lahko trdimo, da gre pri migreni za biološki mehanizem. Kljub temu pri vseh bolnikih z migreno CGRP antagonizem ni učinkovit. Pri teh kliničnih primerih se skuša neodzivnost razložiti z multivzročnim patogenetskim mehanizmom, ki ostaja nepojasnen. Na drugi strani lahko s povsem kognitivnim pristopom zmanjšamo ali popolnoma prekinemo migrenski krog oziroma njihovo proženje (3). To pomeni, da se moramo zavedati, da ostaja precej védenja o migreni neznanega in izziv za prihodnje raziskave.

Kako deluje napovedno kodiranje?

Fizično telo posameznika je nenehen vir informacij iz zunanjega in notranjega okolja. Količina podatkov, ki jih proizvajajo receptorji na telesu in v njem, je v vsakem trenutku ogromna. Po mnenju večine nevroznanstvenikov ni organizma, ki bi lahko vsak trenutek obdelal takšno količino podatkov in hkrati spoznal, kaj je varno za organizem in kaj ne, v vsakem trenutku. Prav zato obstaja kognicija oziroma kognitivni model, ki ga izdelava vsak posameznik zase na temelju lastnih izkušenj in kolektivnih spoznanj, ki so zajeta v kulturi (4). Torej gre za nenehno prejetje in izmenjevanje informacij z družbenim in fizičnim okoljem, ki *sproti* posodablja kognitivni model posameznika ali pa tudi ne. Teorija predvidenega kodiranja pravi, da so možgani nenehen generator predvidevanj (prepričanj), ki se pojavljajo glede na kognitivni model. Istočasno v živčevje po živčnih poteh vstopajo signali iz okolja (eksterocepcija) in telesa (interocepcija) in se prevajajo v možgane. Torej poteka informacijski tok istočasno od periferije v centralni del živčevja (bottom-up; od spodaj) in obratno od centralnega k perifernemu živčevju (top-down; od zgoraj), zato so pomembne ascendentne in descendentne poti v centralnem živčevju. Oba informacijska tokova se srečata na več ravneh, ne le v možganski skorji. Najnižja raven je hrbtenjača, naslednja možgansko deblo in najvišja možganska skorja, ki je vir zavednih občutkov. Na vseh naštetih ravneh prihaja do obdelave informacij od zgoraj in spodaj in tudi do odzivov (5). Znano je, da je hrbtenjača vir enostavnih motoričnih odzivov, kot je nenaden odmik roke ob škodljivem dražljaju.

Osnovni regulirani parameter v predvidevanem kodiranju je napovedna napaka, ki se mora izničiti oziroma minimizirati in predstavlja presenečenje za živčevje. Napovedna napaka nastane zaradi neujemanja oziroma razlike med predvidevanji in trenutnimi senzoričnimi signali iz telesa (6). Na osnovi natančnosti predvidevanj in senzoričnih signalov se oblikuje novo stanje, ki lahko postane vir novih, posodobljenih predvidevanj o stanju telesa in okolju. To imenujemo perceptualna inferenca. Če je natančnost predvidevanj velika in se ne ujema s senzoričnimi signali iz telesa, se kognitivni model ne posodobi in je vir istih predvidevanj v stalnem neskladju s senzoričnimi signali. Drugače povedano: možgani se ne učijo. Da se tako stanje prekine, se sprožijo vedenjski in visceralni mehanizmi, ki skušajo senzorično iz teles prilagoditi napovedim. Pojavijo se kompenzatorni mehanizmi, ki so nov vir simptomov in tvorijo začaran krog zaradi neposodobljenega kognitivnega modela.

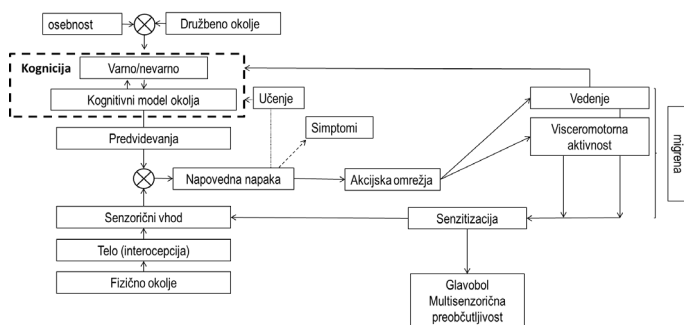
Kaj vpliva na kognitivni model?

Naš kognitivni model je torej pomemben za prilagajanje organizma izzivom zunanega in notranjega okolja. Je dinamičen, nastajati prične v zgodnjem otroštvu, se izgrajuje in se posodablja. Na kognitivni model vplivajo osebne in kolektivne izkušnje o okolju, zato so naši odzivi v sedanosti posledica preteklih osebnih in kolektivnih izkušenj. Nosilec kognitivnega modela je spomin, ki usmerja našo pozornost, odločanje in načrtovanje. Na temelju kognitivnega modela lahko živčevje simulira prihodnje situacije in s tem povezane spremembe v telesnih funkcijah. Ni pomemben le za homeostazo, ki zagotavlja stalnost notranjega okolja, ampak tudi za izogibanje nevarnim situacijam oziroma za alostazo (7). Skratka – pomemben je za preživetje posameznika. Kognitivni model je pomemben za prepoznavo nevarnih in varnih stanj. V primeru nevarnosti se aktivirajo akcijska omrežja. Eno izmed takih omrežij je tudi omrežje za migreno. V primeru stresne situacije, ko naša kognicija spozna nevarnost za nas, mi pa smo migreniki, se aktivira možgansko omrežje, ki privede do migrenske epizode. Prekine se delovanje migrenika, onesposobljenost pa izloči migrenika iz okolja, kjer deluje. V primeru nevarnih situacij se lahko sprožijo tako čustveni odzivi kot drugi vedénjski odzivi. Med take varovalne odzive spadajo tudi druga bolečinska stanja, kot sta bolečina v križu in razširjena bolečina.

Senzitizacija in migrenski krog

Na sliki 1 predstavljamo interoceptivni model migrenskega kroga. Kognitivni model notranjega in zunanjega okolja je vir kognitivnih predvidevanj. Pod vplivom družbenega okolja in osebnih izkušenj živčevje predvidi nevarnost za organizem, ki je lahko lokalizirana na telesno območje; pri migreniku je to območje glava. S tem se spremeni kognitivni model. Tako kognitivno predvidevanje, ki nosi veliko natančnost, povzroči neujemanje s senzoričnimi signali iz telesa, ki tvorijo senzorični vhod. Posledica je napovedna napaka.

V primeru natančnega predvidevanja in nenatančnih signalov iz telesa (konkretno z območja trigeminalnega živca) se kognitivni model ne posodobi, zato se sprožijo aktivacijska omrežja oziroma mehanizmi aktivne inference. V primeru migrene se aktivira kranialni parasimpatik, ki oživčuje možgansko žilje. Znano je, da se v prodromni fazi migrenskega kroga aktivira hipotalamus, ki je sedež avtonomnega živčevja (8). Posledica je senzitivizacija živčevja. Senzitivizacija učinkuje na senzorični vhod, kjer se poveča nociceptivna aktivnost. Tako se senzorična aktivnost prilagodi kognitivnim predvidevanjem in se izniči oziroma zmanjša napovedna napaka. Torej senzitivizacija predstavlja kompenzatorni oziroma korektivni mehanizem, ki omogoča zmanjšanje napake predvidevanja. Trigemino-vaskularni sistem ima v tem procesu osrednjo vlogo. Aktivacija trigemino-vaskularnega sistema lahko poteka prek možganskega žilja zaradi delovanja avtonomnega živčevja. V zadnjem času poudarjajo vlogo mening in nevrogenega vnetja v predelu trde možganske ovojnice zaradi sproščanja vnetnih mediatorjev iz aktiviranih celic naravne imunosti, kot so mastociti (9). Aktivacija trigemino-vaskularnega sistema povzroči izločanje CGRP, ki je osrednja molekula pri senzitivizaciji. Posledice senzitivizacije so glavobol, preobčutljivost na svetlobo in zvok med migrensko epizodo. Slednje privede do onesposobljenosti in zmanjšanja senzoričnega priliva. Zaradi glavobola in drugih motečih pojavov sledi odmik od okolja, ki omogoči posodobitev kognitivnega modela. S tem je migrenski krog zaključen. Migrenski krog lahko sprožijo senzorični signali iz telesa. V tem primeru velika natančnost senzoričnega telesnega signala povzroči neujemanje s senzoričnim vhodom. Ivedi senzitivizacija z vsemi posledicami in odmikom od okolja, ki privede do normalizacije senzoričnega vhoda.

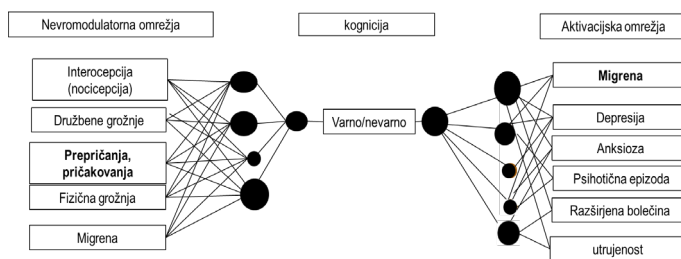


Slika 1. Interoceptivni model migrenskega kroga.

MIGRENSKI KROG IN SENZORIČNI VHODI

Na sliki 2 prikazujemo nevromodulatorna in akcijska omrežja, ki jih povezujejo kognitivni koncepti. Nevromodulatorna omrežja predstavljajo vhodne signale, ki jih nevromodulatorna omrežja prepoznajo kot nevarna. Sledi sumiranje vseh trenutnih nevarnosti, saj ena izmed nevarnosti običajno ni dovolj za skupno kognitivno oceno realne ali potencialne grožnje organizmu. Zavedati se moramo, da sočasno prek nevromodulatornih omrežij poteka ocena varnih

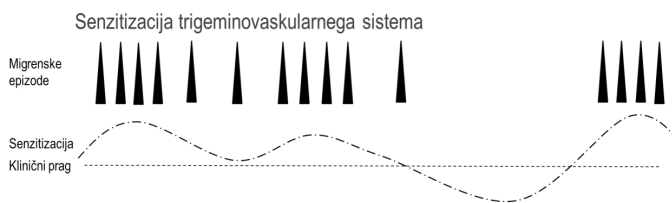
dogajanj in situacij (10). Tako je skupna ocena odvisna od obojega, varnih in nevarnih signalov. Posledica končne ocene v živčevju nevarnega v možganih je aktivacija aktivacijskih omrežij. Če ima subjekt razvito omrežje za migreno, se to omrežje tudi aktivira, da se zaščiti organizem. Poleg tega se lahko odzove s čustveno reakcijo, drugo bolečino ali utrujenostjo. Možna je kombinacija migrene z drugo telesno in duševno motnjo, kar se dogaja predvsem pri kroničnih stanjih. Med potencialne grožnje spada tudi sama migrena, saj lahko pričakovanja, vključno s katastrofiranjem, sama po sebi sprožijo migrensko epizodo. Med potencialne grožnje spadajo tudi nekatere situacije, ki jih lahko migrenik predvidi in pričakuje več migren. V takih primerih pride v poštev kratkoročno preventivno zdravljenje.



Slika 2. Nevromodulatorna in akcijska omrežja.

Povečanje senzitivacije in migrenske aktivnosti

Senzitivacija živčevja ni povezana le z migrenskim krogom, temveč se lahko kaže kot neprekinjen proces v telesu (slika 3). Ko je presežen klinični prag, se pri migreni pričnejo prožiti migrenski krogi. Sama migrenska epizoda je dodaten vir senzitivacije in jo povečuje. S tem lahko pojasnimo, zakaj večanje pogostosti migrenskih epizod vodi v kronično migreno. Znano je, da je koncentracija CGRP v periferni krvi pri kronični migreni povečana, kar kaže, da je CGRP pomemben dejavnik sistemske senzitivacije. Poleg tega se CGRP sprošča v venski krvni obtok v času migrenskega kroga, kar potrjuje njegovo vlogo pri migrenski epizodi. Monoklonska protitelesa proti CGRP in gepanti učinkovito zmanjšujejo učinke CGRP in njegovo koncentracijo v krvi ter s tem pogostnost in intenzivnost migrenskih epizod. Poveča se učinkovitost analgetikov za akutno zdravljenje migrene. Uporaba monoklonskih protiteles lahko pretvori kronično migreno v epizodno migreno, v redkih primerih lahko prekine kronično migreno (11).



Slika 3. Senzitivacija živčevja kot stalen telesni proces.

Kaj se lahko naučimo od kognitivnega modela?

Kognitivni model migrene povezuje vplive od zgoraj in spodaj v enovit sistem. Omogoča razumeti, zakaj migreno sprožijo tako kognitivni dejavniki, ki jih v vsakdanjem jeziku imenujem psihološki stres, kot tudi telesni dejavniki, kot sta telesni napor in prehrana. Verjamemo, da je migrensko omrežje tako posledica genetskih kot tudi razvojnih dejavnikov ali obojega. Poleg tega lahko razumemo pomen kognitivne terapije pri migreni. Kognicija je pomembna za oblikovanje kognitivnega modela okolja, ki omogoča preživetje. Hkrati je lahko vir napačnih predvidevanj in pričakovanj, kar poveča sistemsko senzitivacijo in migrensko aktivnost. Danes razumemo kognicijo kot širše védenje in le kot lastnost možganov ter spomina posameznika. Pomembno vlogo ima družbeno okolje, saj je človek zelo občutljiv na konflikte v bližnjem družbenem okolju, kot je delovno okolje, ki omogoča preživetje posameznika. Kognitivno svetovanje mora biti zato usmerjeno na dojetanje vedênja drugih in vzpostavljanje primernih odnosov na delovnem mestu, v družini in širši družbeni skupnosti. Poleg tega so duševne bolezni povezane z večjo migrensko aktivnostjo. Migrena lahko poslabša duševno bolezen in obratno, torej moramo v primeru duševne bolezni z migreno delovati na obe.

SKLEP

Migrenski krog ali epizoda je posledica kognitivnega učinka na telo. Ker kognicija ni le značilnost posameznikovih možganov, ampak širšega družbenega okolja, je migrenska aktivnost odvisna tudi od razmer v delovnem in družinskem ter širšem družbenem okolju. Senzitivacija, ki je pomemben element v migrenskem krogu, predstavlja mehanizem za zmanjšanje napake predvidevanja. Posledica senzitivacije so klinični simptomi: glavobol, fotofobija, sonofobija in drugi. Posledica senzitivacije je nevrogeno vnetje, ki ga v klinični praksi lajšamo z nespecifičnimi in specifičnimi analgetiki. Senzitivacija ni le lokalni, ampak tudi sistemski pojav in poteka kontinuirano. Povečanje senzitivacije prek kliničnega praga privede do pogostejših in intenzivnejših migrenskih epizod, vključno z motnjami razpoloženja in razširjeno bolečino. Za dolgoročno obvladovanje migrene je pomembna tudi kognitivna terapija. Pomembno je izboljševanje

odnosov na delovnem mestu in tudi v ožjem družinskem in širšem družbenem okolju.

LITERATURA

1. Eckert AL, Pabst K, Endres DM. A Bayesian model for chronic pain. *Front Pain Res (Lausanne)*. 2022; 3: 966034.
2. Farb N, Daubenmier J, Price CJ et al. Interoception, contemplative practice, and health. *Front Psychol*. 2015; 6: 763.
3. Simshäuser K, Pohl R, Behrens P et al. Mindfulness-Based Cognitive Therapy as Migraine Intervention: a Randomized Waitlist Controlled Trial. *Int J Behav Med*. 2022; 9 (5): 597–609.
4. Krahé C, Springer A, Weinman JA et al. The social modulation of pain: others as predictive signals of salience - a systematic review. *Front Hum Neurosci*. 2013; 7: 386.
5. Barrett LF, Simmons WK. Interoceptive predictions in the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2015; 16 (7): 419–29.
6. Diederer KMJ, Fletcher PC. Dopamine, Prediction Error and Beyond. *Neuroscientist*. 2021; 27 (1): 30–46.
7. Guidi J, Lucente M, Sonino N et al. Allostatic Load and Its Impact on Health: A Systematic Review. *Psychother Psychosom*. 2021; 90 (1): 11–27.
8. Dodick DW. A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. *Headache*. 2018; 58 Suppl 1): 4–16.
9. Spekker E, Tanaka M, Szabó Á et al. Neurogenic Inflammation: The Participant in Migraine and Recent Advancements in Translational Research. *Biomedicines*. 2021; 10 (1): 76.
10. Moseley GL, Butler DS. Fifteen Years of Explaining Pain: The Past, Present, and Future. *J Pain*. 2015; 16 (9): 807–13.
11. Sevivas H, Fresco P. Treatment of resistant chronic migraine with anti-CGRP monoclonal antibodies: a systematic review. *Eur J Med Res*. 2022; 27 (1): 86.



dr.

MARJAN ZALETEL

dr. med., višji svetnik, spec. nevrologije

Diplomiral sem 21. 5. 1990 na Medicinski fakulteti Univerze v Ljubljani (MF UL). Leta 1990 sem se kot mladi raziskovalec zaposlil na Inštitutu za fiziologijo MF UL, kjer sem nadaljeval raziskovalno delo. Strokovni izpit za zdravnika splošne medicine sem opravil 4. 10. 1991. Magistrsko delo z naslovom »Vrednotenje potencialov v elektrokardiogramu visoke ločljivosti« sem uspešno zagovarjal 27. 10. 1992. Januarja 1994 sem se zaposlil na Nevrološki kliniki Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani (UKCL). Od januarja do junija 1995 sem se izobraževal na Nevrološkem inštitutu »Casimiro Mondino« v Pavii v Italiji. Pridobil in izpopolnil sem znanje iz barvne doplerske sonografije (CCDS), transkranialne doplerske sonografije (TCD) in TCD monitoringa. Specialistični izpit iz nevrologije sem uspešno opravil in naziv specialist nevrologije pridobil 23. 6. 1997. Prvič sem bil v naziv asistenta za predmet nevrologija izvoljen 15. 12. 1999. V naziv višji predavatelj za predmet nevrologija na Zdravstveni fakulteti UL sem bil izvoljen 11. 7. 2000. Doktorsko nalogo sem uspešno zagovarjal 24. 6. 2004 in bil imenovan v naziv doktor znanosti. V naziv docenta za predmet nevrologija sem bil izvoljen 20. 6. 2005. Od leta 2007 delam na Kliničnem oddelku za vaskularno nevrologijo, kjer se ukvarjam s subspecialnim področjem vaskularne nevrologije. Naziv svetnik s področja nevrologije za dosežke na strokovnem, pedagoškem in raziskovalnem področju sem prejel 23. 12. 2009. V naziv izrednega profesorja za področje nevrologije sem bil izvoljen 28. 6. 2010. V Zdravstveni svet RS Slovenije sem bil imenovan 26. 4. 2012. Avgusta 2016 sem pričel delati v Ambulanti za terapijo bolečine UKCL, kjer se ukvarjam predvsem z migreno in nevropatsko bolečino. Dne 29. 11. 2019 sem od Ministrstva za zdravje Republike Slovenije prejel naziv višji svetnik. Sem član Svetovnega združenja nevrologov (WNS), član Evropskega združenja za glavobol (EHF), član Evropskega nevrološkega združenja (EFNS), član Evropskega združenja za nevrosonologijo (ECHNS), član Združenja za nevrologijo, predsednik sekcije za glavobol in podpredsednik sekcije za možganskožilne bolezni Slovenskega zdravniškega društva.

NOVO ŽIVLJENJE Z NOVIMI ZDRAVILI PROTI MIGRENI

EMBRACING A NEW LIFE WITH NEW MIGRAINE MEDICINES

Bojana Žvan

POVZETEK

Migrena je praviloma kronična bolezen, ki spremlja bolnike vse življenje, stopnja onesposobljenosti pa se spreminja glede na pojavljanje migrenskih epizod in medepizodnega bremena. Poslabšanja migrene in s tem večje obremenitve za bolnike praviloma ni mogoče napovedati, saj je slednje odvisno 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 ditanov za akutno zdravljenje, monoklonskih protiteles proti peptidu, povezanem z genom za kalcitonin (CGRP), za preventivno zdravljenje, sodijo tudi gepanti, antagonisti receptorjev CGRP z majhnimi molekulami, ki so namenjeni tako za akutno kot preventivno zdravljenje migrene. Nova zdravila, ki jih uporabljamo šele zadnja leta, so hitro spremenila paradigmo obvladovanja migrene, še posebej pa izpodbijajo dihotočne delitve med akutnimi in preventivnimi zdravili.

Ključne besede: CGRP, ditan, epizodna migrena, gepanti, kronična migrena, monoklonska protitelesa proti CGRP.

ABSTRACT

Generally speaking, a migraine is a chronic disease that accompanies patients throughout their lives, and the degree of resulting disability varies depending on the occurrence of migraine episodes and the interepisodic burden. The severity and increased impact of migraines on patients can be unpredictable, often influenced by external factors, physiological changes or a combination of both. New treatments have been developed in response to the significant distress experienced by individuals with migraines and the substantial societal impact of the condition. These treatments include not only ditans for acute management but also monoclonal antibodies targeting CGRP (Calcitonin Gene-Related Peptide) for preventive care. Additionally, gepants, which are small molecule CGRP receptor antagonists, are designed for both the acute and preventive treatment of migraines. The new treatments which have been in use only in recent years, have rapidly changed the paradigm of migraine management, particularly challenging the dichotomous division between acute and preventive medication.

Keywords: CGRP, chronic migraine, ditans, episodic migraine, gepants, monoclonal antibodies against CGRP.



UVOD

Migrena je pogosta nevrološka motnja, za katero je značilna kompleksna patofiziologija, ki vključuje niz področij in mrež osrednjega ter perifernega živčnega sistema. Je najpogostejši onesposabljač glavobol, ki je bil leta 2016 kot vzrok starostno standardizirane invalidnosti po vsem svetu uvrščen na drugo mesto (1).

Onesposobljenost zaradi migrene je odvisna od učinka zdravljenja, zato so poleg spremembe življenjskega sloga izbira pravega zdravila, klinično spremljanje bolnikov in stalno prilagajanje zdravljenja glede na intenzivnost težav in stopnjo onesposobljenosti izrednega pomena. Migrena je praviloma kronična bolezen, ki spremlja večino bolnikov vse življenje, stopnja onesposobljenosti pa se spreminja glede na pojavljanje migrenskih epizod in medepizodnega bremena. Bolniki namreč poročajo tudi o interiktalnih obremenitvah, ne pa samo o izgubljenem času zaradi napadov. Prav zaradi trpljenja oseb z migreno in ogromnega bremena migrene za družbo so se razvili novi načini zdravljenja. To je omogočilo vse večje razumevanje patofiziologije migrene v zadnjih letih, kar je povzročilo prenos znanja v nova zdravljenja, ki so trenutno na voljo bolnikom v mnogih delih sveta in bistveno spreminjajo klinično prakso pri zdravljenju te bolezni. Mednje sodijo poleg ditanov za akutno zdravljenje in monoklonskih protiteles proti peptidu, povezanem z genom za kalcitonin (CGRP), za preventivno zdravljenje, tudi gepanti, antagonisti receptorjev CGRP z majhnimi molekulami, ki so namenjeni tako za akutno kot preventivno zdravljenje migrene.

NOVA ZDRAVILA PROTI MIGRENI (POVZETO PO (2))

Zadnja leta so za področje zdravljenja migrene izjemno obetavna in plodna zahvaljujoč uvedbi več novih zdravil v klinično prakso in dodatno še drugim terapevtskim ciljem, kot so glutamat, amilin, adrenomedulin, oreksini in polipeptid, ki aktivira adenilat ciklazo hipofize, ki so trenutno še v fazi raziskav (3, 4).

Nova zdravila, ki jih uporabljamo šele zadnja leta, so hitro spremenila paradigmo obvladovanja migrene, še posebej pa izpodbijajo dihotomne delitve med akutnimi in preventivnimi zdravili.

Zdravila za akutno zdravljenje migrene

Terapija migrenskih napadov vključuje nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), kombinirane analgetike, pripravke ergotamina in specifična zdravila za migreno. Med slednje, kamor sodijo dobro znani triptani, so se pred kratkim uvrstili ditani, agonisti serotoninjskih receptorjev 5HT_{1F}, in gepanti, antagonisti receptorjev CGRP.

Triptani

Triptani so agonisti presinaptičnih serotoninskih receptorjev 5-HT_{1B} in 5-HT_{1D} (5), ki zavirajo sproščanje CGRP (5, 6). V dolgoletnem obdobju uporabe triptanov so opazovali razlike v njihovem prenašanju, ki so povezane s spolom, pri čemer naj bi imele ženske večjo pogostnost neželenih učinkov in pogostnost ponovnih glavobolov (7).

Izkazalo se je, da so nekateri bolniki neodzivni na triptane, kar lahko pomembno vpliva na z zdravjem povezano kakovost življenja in delovno produktivnost (8). Poleg tega so triptani zaradi svojih vazokonstriktorskih lastnosti (9) še vedno kontraindicirani pri ogroženih bolnikih, tudi če klinična praksa ni pokazala velikega z zdravilom povezanega srčnožilnega tveganja (10). Novejša zdravila, kot so ditani in gepanti, teh pomanjkljivosti nimajo.

Ditani

Lasmiditan je edini ditan, ki je trenutno na voljo, vendar še ne v Sloveniji. Je potenten in selektiven agonist receptorja 5-HT_{1F}, ki ne da bi vplival na žilje (11) pri migreni deluje tako, da blokira aktivacijo nevronov v trigeminalnem jedru kaudalisa (12).

Lasmiditan so proučevali v dvofaznih študijah (13, 14) in treh velikih randomiziranih kontroliranih študijah tretje faze (15–17). Izkazalo se je, da je lasmiditan učinkovitejši v primerjavi s placebom glede na dvourni odsotnost bolečine in odsotnost večine motečih simptomov, zlasti pri odmerkih 100 in 200 mg. Združeni podatki iz študij tretje faze, ki so vključevale bolnike s koronarno arterijsko boleznijo, zapletenimi srčnimi aritmijami in/ali arterijsko hipertenzijo, so potrdili veliko srčnožilno varnost (18). V teh študijah so opazovali sicer pogoste nevrološke neželene učinke, kot so omotica, slabost in zaspanost, vendar so bili ti večinoma blagi do zmerni, ki so izzveneli spontano (19).

Gepanti

Gepanti so antagonisti receptorjev CGRP z majhnimi molekulami, ki so jih razvili za akutno zdravljenje migrene. *Ubrogepant* in *rimegepant* predstavljata novo generacijo peroralnih gepantov, ki ju je za zdravljenje akutne migrene odobrila FDA (Food and Drug Administration) (20, 21).

Ubrogepant je izkazal svojo učinkovitost in varnost v študijah tretje faze Achieve I (22) in Achieve II (23), rimegepant pa v študijah 301 (24), 302 (25) in 303 (26).

Ubrogapant je bil odobren v odmerkih 50 in 100 mg, Rimegepant pa je na voljo v orodisperzibilni (liofilizirani) obliki v odmerku 75 mg. Dokazi kažejo tudi na učinkovitost *zavegapanta*, neoralnega gepanta v obliki pršila za nos (27).

Pomembno je, da gepanti ne povzročajo glavobola zaradi čezmerne uporabe zdravil in jih je mogoče jemati med napadom v več odmerkih z dobrim uspehom zdravljenja (28).

V Sloveniji imamo za sedaj na razpolago samo rimegepant.

Kaj nas čaka v prihodnosti?

Metabotropni in *ionotropni glutamatni* receptorji lahko postanejo pomembne tarče v prihodnjem akutnem zdravljenju migrene. Eksperimentalne in klinične študije so pokazale učinek antagonistov receptorjev *NMDA*, *AMPA*, *iGluR5* in *mGluR5* pri migreni, čeprav je bila njihova učinkovitost nižja od učinkovitosti sumatriptana, poleg tega pa so opazili neželene učinke na vid (29–31). Zlasti zaviralci metabotropnega glutamatnega receptorja 5 ali gluranti imajo močan klinični potencial, da postanejo nova skupina zdravil za migreno (32). Receptor *NMDA* je pomemben tudi za migreno z avro, kar dokazuje majhen RCT, ki prikazuje učinkovitost ketamina pri zmanjševanju resnosti avre (33).

Zdravila za preventivno zdravljenje migrene

Preventivno zdravljenje migrene se priporoča bolnikom, ki imajo migreno vsaj dva dneva na mesec, kadar čezmerno uporabljajo zdravila in/ali kadar se njihova kakovost življenja poslabša (34), seveda pa je za odločitev pomembna klinična presoja.

V klasičnem preventivnem zdravljenju uporabljamo različne kategorije zdravil, ki v osnovi niso bila namenjena preventivnemu zdravljenju migrene, temveč drugim indikacijam. Povzročajo tudi veliko neželenih učinkov, zato jih pacienti ne želijo uporabljati. V to skupino sodijo zaviralci receptorjev β , antikonvulzivi, triciklični antidepresivi in modulatorji kalcijevih kanalčkov. V zadnjih letih so povzročila revolucijo v preventivnem zdravljenju migrene monoklonska protitelesa (mPt) proti peptidu CGRP (*galkanezumab*, *fremanezumab*, *eptinezumab*) ali njegovemu receptorju (*erenunmab*) (35).

Monoklonska protitelesa proti CGRP

Monoklonska protitelesa proti CGRP so se izkazala za učinkovita in varna ne samo v velikih multicentričnih randomiziranih študijah tretje faze, temveč vztrajno tudi v vsakdanji klinični praksi (36–54).

Evropska zveza za glavobol (EHF – European Headache Federation) trenutno priporoča mPt proti CGRP kot možnost prve izbire za preprečevanje migrene, pri čemer je treba zdravljenje nadaljevati, dokler je potrebno (55).

Tabela 1. Lastnosti monoklonskih protiteles proti CGRP.

	Erenumab	Fremanezumab	Galkanezumab	Eptinezumab
Protitelo IgG ⁵⁶	2	2a	4	1
Vrsta ⁵⁷	Humano	Humanizirano	Humanizirano	Humanizirano
Tarča ⁵⁶	Receptor CLR/RAMP1	Ligand CGRP	Ligand CGRP	Ligand CGRP
T _{1/2} (dnevi) ⁵⁷	28	31	27	32
Odmerek (z udarnim odmerkom ali brez njega)	70 mg s. c./mesec ali 140 mg s. c./mesec Brez udarnega odmerka	225 mg s. c./mesec ali 675 mg s. c./3 mesece	240 mg s. c., sledi 120 mg/mesec Udarni odmerek	300 mg i. v./3 mesece Brez udarnega odmerka

CGRP – peptid, povezan z genom za kalcitonin; IgG – imunoglobulin G; CLR – kalcitoninskemu receptorju podoben receptor; RAMP1 – receptorsko aktivnost spreminjajoči protein; s. c. – subkutano; i. v. – intravensko.

Gepanti

V preventivnem zdravljenju migrene sta se izkazala učinkovita dva gepanta, *atogepant* in *rimegepant*. Od obeh je za sedaj v Sloveniji na razpolago le *rimegepant*, *atogepant* pa lahko pričakujemo v naslednjem letu (58–60). Oba imata podobno kratko razpolovno dobo okoli 11 ur (61, 62), kar olajša njuno indikacijo za preventivno zdravljenje. Prednost obeh zdravil je manj neželenih učinkov in večja varnost, zlasti pri ženskah z nenačrtovano nosečnostjo (63). *Atogepant* je bil neposredno zasnovan kot preventivno zdravilo, FDA pa ga je odobrila za epizodno migreno (64).

Najpogostejša neželena učinka v študijah faze 2b in 3 sta bila zaprtje in slabost (10 % pri dnevnem odmerku 60 mg). Trenutno razpoložljivi podatki kažejo na varnost srčne repolarizacije tudi pri supratrapevtskih odmerkih (65, 66).

V nadaljnji študiji za preventivno zdravljenje kronične migrene preučujejo *atogepant* v kombinaciji z *onabotulinumtoksinom A* (67).

Rimegepant, ki so ga prvotno preizkušali za akutno zdravljenje, lahko prepreči epizodno migreno pri odraslih, če ga jemljemo vsak drugi dan (68), z dodatno koristjo, da se lahko uporablja sočasno med migrenskim napadom. Zdravilo pacienti dobro prenašajo, najpogostejši neželeni učinek je slabost, ki se pojavi v 2 %.

SKLEPNO RAZMIŠLJANJE

Zadnji dve desetletji sta bili izjemno vznemirljivo obdobje za nas klinike in raziskovalce na področju migrene, saj smo se soočali s hitro rastjo študij, ki

so vodile do večjega poznavanja in razumevanja nevrobiologije migrene, to pa je vodilo v nova učinkovita zdravljenja. Od trpljenja zaradi migrene, ki je bila pogosto spregledana in premalo nadzorovana, se danes bolnikom ponujajo nova zdravljenja, ki se vse bolj prilagajajo bolnikovim individualnim lastnostim in potrebam in ki so povsem spremenila paradigmo zdravljenja migrene.

LITERATURA

1. 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.*
2. Puledda F, Silva EM, Suwanlaong K, et al. *Migraine: from pathophysiology to treatment. J Neurol. 2023; 270(7): 3654–66.*
3. Moreno-Ajona D, Villar-Martínez MD, Goadsby PJ. *Targets for migraine treatment: beyond calcitonin gene-related peptide. Curr Opin Neurol. 2021; 34(3): 363–372.*
4. Garelja ML, Hay DL. *A narrative review of the calcitonin peptide family and associated receptors as migraine targets: calcitonin gene-related peptide and beyond. Headache. 2022; 62(9): 1093–1104. doi: 10.1111/head.14388.*
5. Goadsby PJ. *The pharmacology of headache. Prog Neurobiol. 2000; 62(5): 509–25.*
6. Goadsby PJ, Edvinsson L. *Joint 1994 Wolff Award Presentation. Peripheral and central trigeminovascular activation in cat is blocked by the serotonin (5HT)-1D receptor agonist 311C90. Headache. 1994; 34(7): 394–9.*
7. van Casteren DS, Kurth T, Danser AHJ, et al. *Sex differences in response to triptans: a systematic review and meta-analysis. Neurology. 2021; 96(4): 162–70.*
8. Lombard L, Farrar M, Ye W, et al. *A global real-world assessment of the impact on health-related quality of life and work productivity of migraine in patients with insufficient versus good response to triptan medication. J Headache Pain. 2020; 21(1): 41.*
9. Dodick D, Lipton RB, Martin V, et al. *Consensus statement: cardiovascular safety profile of triptans (5-HT agonists) in the acute treatment of migraine. Headache. 2004; 44(5): 414–25.*
10. Roberto G, Raschi E, Piccinni C, et al. *Adverse cardiovascular events associated with triptans and ergotamines for treatment of migraine: systematic review of observational studies. Cephalalgia. 2015; 35(2): 118–31. doi: 10.1177/0333102414550416.*
11. Nelson DL, Phebus LA, Johnson KW, et al. *Preclinical pharmacological profile of the selective 5-HT_{1F} receptor agonist lasmiditan. Cephalalgia. 2010; 30(10): 1159–69.*
12. Vila-Pueyo M, Page K, Murdock PR, et al. *The selective 5-HT_{1F} receptor agonist lasmiditan inhibits trigeminal nociceptive processing: implications for migraine and cluster headache. Br J Pharmacol. 2022; 179(3): 358–70.*
13. Ferrari MD, Färkkilä M, Reuter U, et al. *Acute treatment of migraine with the selective 5-HT_{1F} receptor agonist lasmiditan—a randomised proof-of-concept trial. Cephalalgia Int J Headache. 2010; 30(10): 1170–8.*
14. Färkkilä M, Diener H-C, Géraud G, et al. *Efficacy and tolerability of lasmiditan, an oral 5-HT_{1F} receptor agonist, for the acute treatment of migraine: a phase 2 randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging study. Lancet Neurol. 2012; 11(5): 405–13.*
15. Kuca B, Silberstein SD, Wietecha L, et al. *Lasmiditan is an effective acute treatment for migraine: a phase 3 randomized study. Neurology. 2018; 91(24): e2222–e2232.*

16. Goadsby PJ, Wietecha LA, Dennehy EB, et al. Phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind study of lasmiditan for acute treatment of migraine. *Brain J Neurol.* 2019; 142(7): 1894–904.
17. Ashina M, Reuter U, Smith T, et al. Randomized, controlled trial of lasmiditan over four migraine attacks: findings from the CENTURION study. *Cephalalgia Int J Headache.* 2021; 41(3): 294–304.
18. Shapiro RE, Hochstetler HM, Dennehy EB, et al. Lasmiditan for acute treatment of migraine in patients with cardiovascular risk factors: post-hoc analysis of pooled results from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials. *J Headache Pain.* 2019; 20(1): 90.
19. Puledda F, Younis S, Huessler E-M, et al. Efficacy, safety and indirect comparisons of lasmiditan, rimegepant, and ubrogepant for the acute treatment of migraine: a systematic review and network meta-analysis of the literature. *Cephalalgia Int J Headache.* 2023; 43(3): 0333.
20. Food and Drug Administration (2020). Drug Approval Package: NURTEC ODT. [Citirano 21. februar 2024]. Dosegljivo na: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/212728Orig1s000TOC.cfm.
21. Food and Drug Administration (2019) FDA approves new treatment for adults with migraine. [Citirano 21. februar 2024]. Dosegljivo na: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-adults-migraine>.
22. Dodick DW, Lipton RB, Ailani J, et al. Ubrogapant for the treatment of migraine. *N Engl J Med.* 2019; 381(23): 2230–41.
23. Lipton RB, Dodick DW, Ailani J, et al. Effect of ubrogepant vs placebo on pain and the most bothersome associated symptom in the acute treatment of migraine: the ACHIEVE II randomized clinical trial. *JAMA.* 2019; 322(19): 1887–98.
24. 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.
25. Lipton RB, Croop R, Stock EG, et al. Rimegepant, an oral calcitonin gene-related peptide receptor antagonist, for migraine. *N Engl J Med.* 2019; 381(2): 142–9.
26. 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.
27. Croop R, Madonia J, Stock DA, et al. Zavegepant nasal spray for the acute treatment of migraine: a Phase 2/3 double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Headache.* 2022; 62(9): 1153–63.
28. Hutchinson S, Dodick DW, Treppendahl C, et al. Ubrogapant for the acute treatment of migraine: pooled efficacy, safety, and tolerability from the ACHIEVE I and ACHIEVE II phase 3 randomized trials. *Neurol Ther.* 2021; 10(1): 235–49.
29. Sang CN, Ramadan NM, Wallihan RG, et al. LY293558, a novel AMPA/GluR5 antagonist, is efficacious and well-tolerated in acute migraine. *Cephalalgia.* 2004; 24(7): 596–602.
30. Waung MW, Akerman S, Wakefield M, et al. Metabotropic glutamate receptor 5: a target for migraine therapy. *Ann Clin Transl Neurol.* 2016; 3(8): 560–71.
31. Gomez-Mancilla B, Brand R, Jurgens TP, et al. Randomized, multicenter trial to assess the efficacy, safety and tolerability of a single dose of a novel AMPA receptor antagonist BGG492 for the treatment of acute migraine attacks. *Cephalalgia.* 2014; 34(2): 103–13.
32. Goadsby PJ. Therapeutic prospects for migraine: can paradise be regained? *Ann Neurol.* 2013; 74(3): 423–34.
33. Afridi SK, Giffin NJ, Kaube H, et al. A randomized controlled trial of intranasal ketamine in migraine with prolonged aura. *Neurology.* 2013; 80(7): 642–7.
34. Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S, et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps. *Nat Rev Neurol.* 2021; 17(8): 501–14.

35. American HS. The American Headache Society position statement on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache*. 2019; 59(1): 1–18.
36. Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, et al. A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med*. 2017; 377(22): 2123–32.
37. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, et al. 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): 2280–87.
38. Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, et al. ARISE: a phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia Int J Headache*. 2018; 38(6): 1026–37.
39. 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.
40. 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 (London, England)* 2019; 394(10203): 1030–40.
41. 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.
42. 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–e2221.
43. 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): 1080–8.
44. 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 Int J Headache*. 2018; 38(8): 1442–54.
45. Ashina M, Saper J, Cady R, et al. Eptinezumab in episodic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1) *Cephalalgia Int J Headache*. 2020; 40(3): 241–54.
46. 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–e1377.
47. Mulleners WM, Kim B-K, Láinez 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.
48. Ashina M, Lanteri-Minet M, Pozo-Rosich P, et al. Safety and efficacy of eptinezumab for migraine prevention in patients with two-to-four previous preventive treatment failures (DELIVER): a multi-arm, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol*. 2022; 21(7): 597–607.
49. Haghdoust F, Puledda F, Huessler EM, et al. Evaluating the efficacy of CGRP mAbs and gepants for the preventive treatment of migraine: a systematic review and network meta-analysis of phase 3 randomised controlled trials. *Cephalalgia Int J Headache*. 2023; 43(3): 0331.
50. Messina R, Huessler EM, Puledda F, et al. Safety and tolerability of monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway and gepants in migraine prevention: a systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia Int J Headache*. 2023; 43(3): 0331.
51. Vernieri F, Brunelli N, Messina R, et al. Discontinuing monoclonal antibodies targeting CGRP pathway after one-year treatment: an observational longitudinal cohort study. *J Headache Pain*. 2021; 22(1): 154.
52. Nsaka M, Scheffler A, Wurthmann S, et al. Real-world evidence following a mandatory treatment break after a 1-year prophylactic treatment with calcitonin gene-related peptide (pathway) monoclonal antibodies. *Brain Behav*. 2022; 12(7): e2662.

53. di Cola FS, Caratozzolo S, Venturelli E, et al. Erenumab discontinuation after 12-month treatment: a multicentric, observational real-life study. *Neurol Clin Pract.* 2021; 11(6): e834–e900.
54. Terhart M, Mecklenburg J, Neeb L, et al. Deterioration of headache impact and health-related quality of life in migraine patients after cessation of preventive treatment with CGRP(-receptor) antibodies. *J Headache Pain.* 2021; 22(1): 158.
55. 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.
56. Ailani J, Lipton RB, Goadsby PJ, et al. Atogepant for the preventive treatment of migraine. *N Engl J Med.* 2021; 385(8): 695–706.
57. Walter S, Bigal ME. TEV-48125: a review of a monoclonal CGRP antibody in development for the preventive treatment of migraine. *Curr Pain Headache Rep.* 2015; 19: 6.
58. Bigal ME, Walter S, Rapoport AM. Therapeutic antibodies against CGRP or its receptor. *Br J Clin Pharmacol.* 2015; 79: 886–95.
59. Goadsby PJ, Dodick DW, Ailani J, et al. Safety, tolerability, and efficacy of orally administered atogepant for the prevention of episodic migraine in adults: a double-blind, randomised phase 2b/3 trial. *Lancet Neurol.* 2020; 19(9): 727–37.
60. 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 (London, England)* 2021; 397(10268): 51–60.
61. Boinpally R, Jakate A, Butler M, et al. Single-dose pharmacokinetics and safety of atogepant in adults with hepatic impairment: results from an open-label, phase 1 trial. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2021; 10(7): 726–33.
62. Tong G, Savant I, Jariwala N, et al. Phase I single and multiple dose study to evaluate the safety, tolerability. *J Headache Pain.* 2013; 14(Suppl 1): 118.
63. Moreno-Ajona D, Villar-Martinez MD, Goadsby PJ. New generation gepants: migraine acute and preventive medications. *J Clin Med.* 2022; 11(6): 1656.
64. AbbVie. (2021) QULIPTA (atogepant) tablets, for oral use: US prescribing information. [Citirano 21. februar 2024]. Dosegljivo na: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/215206Orig1s000lbl.pdf. Accessed 13 Mar 2022.
65. Min KC, Kraft WK, Bondiskey P, et al. Atogepant is not associated with clinically meaningful alanine aminotransferase elevations in healthy adults. *Clin Transl Sci.* 2021; 14(2): 599–605.
66. Boinpally R, McNamee B, Yao L, et al. A single suprathreshold dose of atogepant does not affect cardiac repolarization in healthy adults: results from a randomized, single-dose, phase 1 crossover trial. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2021; 10(9): 1099–107.
67. Lanteri-Minet M, Ducros A, Francois C, et al. Effectiveness of onabotulinumtoxinA (BOTOX(R)) for the preventive treatment of chronic migraine: a meta-analysis on 10 years of real-world data. *Cephalalgia.* 2022; 42(14): 1543–64.
68. 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 (London, England)* 2021; 397(10268): 51–60.



prim. prof. dr.

BOJANA ŽVAN

dr. med., spec. nevrologije, višja svetnica, FESO

Redna profesorica na Medicinski fakulteti Univerze v Ljubljani, avtorica nacionalne telemedicinske mreže – TeleKap, soustvarjalka žilne nevrologije v Sloveniji

Izobrazba: Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani (MF UL), specializacija iz nevrologije v Ljubljani, podiplomski magistrski študij na Univerzi v Zagrebu na Hrvaškem in doktorska disertacija MF UL

Izobraževanje in gostujoča profesorica: Švedska (Univerza v Lundu), Hrvaška (Univerzitetna klinika Sestre Milosrdnice v Zagrebu), Srbija (Medicinska fakulteta Beograd), Nemčija (Univerzitetna bolnišnica Essen), Pensilvanija (Univerza Penn Filadelfija) in Teksas (Medicinska šola Houston in Medicinski center St. Luke v Houstonu) v ZDA

Nazivi: primarijka, višja svetnica, slovenska znanstvenica leta 2009

Strokovno delo: Na UKC Ljubljana (UKCL) je uvedla nevrosonološke metode, sodelovala pri uvedbi karotidne angioplastike s stentiranjem. Ustanovila je enoto za možgansko kap (EMK) na UKCL. Avtorica telemedicinske nacionalne mreže za zdravljenje možganske kapi – TeleKap.

Znanstvenoraziskovalno, pedagoško in strokovno delo: 349 znanstvenih člankov, 109 pedagoških člankov in knjig ter 316 strokovnih člankov in knjig. Organizirala je 36 strokovnih srečanj z mednarodno udeležbo na temo možganske kapi in glavobola.

Multicentrične klinične študije: PERFORM, PROMPT, Top-Slo-05, ICSS, MAGELLAN, QUICK, RESPECT-ESUS, PERFORMANCE I, PERFORMANCE II.

Vodstvene funkcije: predstojnica Univerzitetne nevrološke klinike – UKC Ljubljana (2006), predstojnica Kliničnega oddelka za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo na Nevrološki kliniki UKCL (2007–2015).

Funkcije: Deset let je bila predsednica Združenja nevrologov pri Slovenskem zdravniškem društvu (SZD). Je predsednica Sekcije za možganskožilne bolezni pri SZD in podpredsednica Sekcije za glavobol – Združenje nevrologov pri SZD, vodja Slovenske šole za nevrosonologijo pri Sekciji za MŽB SZD, strokovna

vodja laičnega Društva za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni ter soustanoviteljica slovenskega Združenja za migreno in članica Društva za zdravje naroda. Je redna članica Evropskega odbora za telemedicino, Evropske organizacije za možgansko kap (ESO) in Kontroverznosti v nevrologiji (CONy).



KAKO IZBOLJŠATI KAKOVOST ŽIVLJENJA OSEB Z MIGRENO

WAYS TO IMPROVE THE QUALITY OF LIFE OF INDIVIDUALS WITH MIGRAINE

Nuša Breznik, Timotej Petrijan

POVZETEK

Migrena je kronična nevrološka motnja, ki predstavlja pomembno breme in zmanjšuje kakovost življenja. V zadnjih letih smo priča pomembnemu napredku tako pri poznavanju same patofiziologije bolezni kot tudi možnostih zdravljenja. Vedno več bolnikov pridobi pravilno diagnozo, pomembno vlogo pa ima tudi prepoznavna sprožitelj. Nova zdravila so doprinesla k bolj usmerjenemu zdravljenju migrene z manj neželenimi učinki, boljši prenosljivosti ter boljšemu obvladovanju tako bolečine kot pridruženih simptomov, s čimer so pomembno izboljšala kakovost življenja. Ob farmakološkem zdravljenju pa ne smemo pozabiti tudi na preostale vidike bolnikovega življenja in številne nefarmakološke ukrepe, ki lahko dodatno prispevajo k izboljšani kakovosti življenja.

Ključne besede: migrena, sprožitelji, zdravljenje, življenjski slog.

ABSTRACT

Migraine is a chronic neurological disorder that represents a significant burden and decreases quality of life. In recent years, we have witnessed significant progress in both understanding the pathophysiology of the disease and treatment options. An increasing number of patients receive the correct diagnosis, and the recognition of triggers also plays an important role. New drugs have contributed to a more targeted treatment of migraine with fewer side effects and better tolerability, improving the management of both pain and associated symptoms and thus significantly enhancing patients' quality of life. In addition to pharmacological treatment, the other aspects of a patient's life and numerous non-pharmacological measures that can further contribute to improved quality of life must also be considered.

Keywords: lifestyle, migraine, prevention, trigger factors.

UVOD

Migrena, kompleksna nevrološka motnja, predstavlja globalno breme z vidika zdravja in gospodarstva ter močno vpliva na kakovost življenja posameznikov. Kljub razpoložljivim terapijam, tako farmakološkim kot nefarmakološkim, mnogi

bolniki ostanejo brez učinkovitega obvladovanja simptomov, kar narekuje nujnost nadaljnjega razvoja in prilagoditve pristopov zdravljenja.

V ospredje raziskav so v zadnjih letih stopila zdravila, ki ciljajo na peptid, povezan z genom za kalcitonin (CGRP). Pokazala so izjemne rezultate pri zmanjšanju pogostosti in intenzivnosti migrenskih napadov, izboljšanju kakovosti življenja ter zmanjšanju obremenitve, ki jo bolezen predstavlja za posameznike.

Poleg farmakoloških pristopov je pomembno izpostaviti vlogo nefarmakoloških ukrepov in prehranskih dodatkov pri izboljševanju kakovosti življenja bolnikov z migreno. Vedenjske tehnike, nevromodulacija in akupunktura so med priporočenimi nefarmakološkimi strategijami, ki lahko služijo kot dopolnilo k tradicionalnemu zdravljenju ali samostojna terapija za tiste, ki farmakološkega zdravljenja ne morejo ali ne želijo uporabljati.

DIAGNOZA MIGRENE IN PREPOZNAVA SPROŽITELJEV

Diagnoza migrene je klinična in temelji na anamnestičnih podatkih. Za pravilno diagnozo uporabljamo Mednarodno klasifikacijo glavobolnih motenj, ki jo je predlagalo in leta 2018 posodobilo Mednarodno združenje za glavobol (1). Glede na značilnosti glavobola in pridružene simptome nato migreno razdelimo v več podskupin, kot so migrena z avro ali brez nje, kronična migrena, zapleti migrene. Zavedati se moramo, da migrena ni samo glavobol, ampak vključuje tudi spremembe pred samim glavobolom in po njem, tako imenovani prodrom in postdrom. V času prodroma lahko bolniki občutijo utrujenost, spremenjeno razpoloženje, željo po določeni hrani, povečano občutljivost, pri čemer se lahko sam prodrom pojavi od nekaj ur do dan pred samim glavobolom. Po odpravi bolečine lahko bolniki še do tri dni občutijo utrujenost, razdražljivost, spremenjeno razpoloženje in intoleranco za hrano, kar predstavlja postdrom (2).

Migrenski napad lahko sprožijo številni intrinzični in ekstrinzični dejavniki. Prepoznavna in izogibanje morebitnim sprožiteljem sta del preventivnega zdravljenja migrene. Izpostavljenost sprožiteljem lahko napove verjetnost migrenskega napada, bolnikom pa tako omogoča, da ustrezno in pravočasno ukrepajo. S tem imajo bolniki tudi občutek nadzora nad boleznijo, ki jo lahko tako vsaj delno tudi sami obvladajo (3). Najpogostejši migrenski sprožitelji so stres, sprostitvev po stresu, anksioznost, telesna dejavnost, utrujenost, motnje spanja, hormonski in okoljski dejavniki (visoka nadmorska višina, vročina, spremembe vremena, glasni zvoki, utripajoče, svetle luči, spremembe v pritisku, močne vonjave, smrad), zdravila (nitrati, nifedipin, indometacin, oralni kontraceptivi, vazodilatatorji), prehrana (lakota, stradanje, izpuščanje obrokov, dehidracija, mrzla voda, staran sir, oreščki, čebula, čokolada, vino oziroma druge vrste alkohola, hrana, ki vsebuje natrijev glutamat, tiramin, nitrate, kofein), okužbe, težave z vratno hrbtenico in težave s temporomandibularnim sklepom (3).

Vseh sprožiteljv ne moremo nadzorovati ali obvladati. Pristopiti je treba individualno in pri vsakem posameznem bolniku identificirati sprožitelje, na katere lahko vplivamo in ki najbolj prispevajo k pogostosti migrene. Če se sprožitelju bolnik ne more izogniti, je treba narediti načrt, kako ga najbolje obvladati (4, 5).

SPREMEMBE ŽIVLJENJSKEGA SLOGA

Pomemben del preventive migrene poleg pravilne diagnoze in prepoznavne sprožiteljv predstavljajo spremembe življenjskega sloga, ki lahko pomembno vplivajo na zmanjšanje pogostosti pojavljanja glavobola. Znano je, da imajo ljudje z boljšimi vedenjskimi vzorci vsakodnevnega življenjskega sloga manjšo pogostost migrene (6, 7).

Debelost in telesna dejavnost

Debelost, ki je definirana kot indeks telesne mase (ITM) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, je povezana s pogostejšimi in hujšimi napadi glavobola pri bolnikih z epizodno migreno. Natančen medsebojni odnos med debelostjo in pogostostjo migrene ni znan, podatki pa kažejo, da je povezava dvosmerna (8). Poleg tega ima ITM dosleden in naraščajoč odnos s prevalenco preoblikovanja migrene, kronična migrena pa je povezana s statusom inzulinske rezistence, še posebej če je kombinirana z debelostjo (9, 10). Prav tako nekatera zdravila za preventivno zdravljenje migrene povzročajo povečanje telesne teže (9). Pri bolnikih z migreno, ki so debeli, vodi hipotalamična disregulacija v spremembe v peptidih, neurotransmiterjih in adipocitokinih, ki sodelujejo pri energetski homeostazi in regulaciji prehranjevanja, zlasti prek oreksinergičnega sistema (11). Vnetno stanje pri debelosti, ki ga povzročata iz maščobnega tkiva izločena leptin in adiponektin, aktivno prispeva k povečanju pogostosti ali preoblikovanju migrene (12). Na drugi strani ima prenizka telesna teža podoben učinek kot debelost in je povezana z večjo pogostostjo migren (3, 8).

Telesna dejavnost, sploh dolgotrajen napor in utrujenost, lahko sproži migrenski napad, še posebej v kombinaciji z drugimi sprožitelji, kot sta stradanje in dehidracija. Po drugi strani ima redna telesna dejavnost pozitiven učinek na migreno in druga komorbidna stanja, kot so depresija, anksioznost, debelost, fibromialgija in motnje spanja, izboljša učinkovitost in kakovost spanja ter spodbuja globok spanec, zmanjšuje dnevno zaspanost in uporabo zdravil za pomoč pri uspanju (3). Bolnikom svetujemo, da se med migrenskim glavobolom izogibajo telesni dejavnosti, med posameznimi napadi pa se svetuje redna in zmerna vadba ob spremembah vsakodnevnih navad, kot so uporaba stopnic, kolesarjenje, sprehodi (3, 13). Aerobni vadbeni program, ki vključuje tudi sprostitvev, ima podoben učinek kot topiramamat pri zmanjševanju intenzivnosti in pogostosti migren (14). Telesna dejavnost ima večstranski

pozitiven učinek na večino spremenljivih dejavnikov tveganja migrene in lahko izboljša kakovost življenja bolnikov (13).

Prehrana

Zdrava in redna prehrana je pomemben del zdravega življenja. Specifične diete za ljudi z migreno ni. Glede na raziskave lahko različne diete pripomorejo k izboljšanju simptomov migrene, kot so eliminacijske diete, diete z visoko vsebnostjo določenih hranil, epigenetske diete. Prehranske strategije z nizko vsebnostjo maščob, ogljikovih hidratov in visoko vsebnostjo beljakovin lahko prav tako prispevajo k izgubi telesne teže in imajo hkrati srčno-žilne koristi (15). Študije so pokazale, da je migrena pogostejša pri izpuščanju obrokov, še posebej zajtrka. Standardni nasvet za ljudi z migreno je, da skrbijo za redno prehrano (pet do šest manjših obrokov dnevno) in ne izpuščajo obrokov. Svetuje se izogibanje določenim hrani, uživajo naj hrano s stabilnim sproščanjem glukoze in se izogibajo predelani in hitri prehrani ter upoštevajo nasvete zdravnikov in dietetikov (3, 7).

Živila, ki so pogosto lahko sprožitelj migrene, so rdeče vino in alkohol, čokolada, kava, čaj, kola, predelana hrana, določene morske jedi in ribe, sladoled, živila, ki vsebujejo nitrates (na primer slanina, hrenovke, šunka, salame), živila, ki vsebujejo tiramin (na primer staran sir, čedar, fižol, dimljene ribe, predelano meso, citrusi, avokado, banana, čebula), in živila, ki vsebujejo natrijev glutamat, ki se uporablja kot ojačevalec okusa v različnih živilih, kot so juhe v prahu, solatni prelivi, predelana hrana, nekatere omake, prigrizki in konzervirana ter zamrznjena živila (3, 4).

Glavobol je povezan z zmanjšanim vnosom tekočin in dehidracijo (16). Zadostna hidracija vodi v uravnoteženo osmolalnost plazme in koncentracijo ionov ter lahko izboljša migreno (17).

Alkohol in kajenje

Alkohol je pomemben sprožilec migrenskih napadov prek vnetnega mehanizma (18), vlogo pa imajo tudi drugi mehanizmi, kot so vazodilatacija, dehidracija, toksičnost, histamin, tiramin, sulfidi, flavonoidi in sproščanje serotonina (19). Čeprav se najpogosteje omenja rdeče vino, so lahko sprožitelji migrene vse oblike alkohola (18, 19).

Tako uporaba nikotina kot odtegnitev lahko sprožita glavobol, zato je za bolnike z migreno priporočena postopna opustitev kajenja (4). V pomoč je lahko tudi prepoved kajenja v zaprtih prostorih ali na delovnem mestu (3, 4).

Kofein

Kofein je antagonist adenozijskih receptorjev z reverzibilnim učinkom na migreno. Redna uporaba predstavlja dejavnik tveganja za pogostejše glavobole, po drugi strani pa lahko odtegnitev od kofeina prav tako povzroči glavobol (20, 21). Glede na to se svetuje dnevna omejitev vnosa kofeina ali popolna prekinitvev (7).

Pridružena psihiatrična obolenja

Stresen način življenja je povezan tako z migrenskimi napadi kot pridobivanjem telesne teže. Anksioznost in depresija sta tako komorbiditeti kot dejavnika tveganja za migreno, pri čemer obstaja večja verjetnost sočasnega pojavljanja pri anksioznosti (22). Povezava med migreno in depresijo je dvosmerna. Huda depresija poveča tveganje za migreno in migrena poveča tveganje za hudo depresijo (23), zato je pomembno, da zdravljenje usmerimo v zdravljenje tako migrene kot pridružene psihiatrične simptomatike (3).

Stresu se v celoti ne moremo izogniti. Še več, prizadevanje za izognitev vsem dejavnikom, ki povzročajo stres, ima lahko obraten učinek in povzroči še več stresa. Različne tehnike lahko pripomorejo k izboljšanju mentalnega stanja, zmanjšanju stresa ter bremena migrene in uravnavanju telesne teže. Med priporočene tehnike spadajo tehnike soočanja s stresom, družbena podpora, biološka povratna zanka, kognitivno-vedenjska terapija, čuječnost, različne sprostitvene tehnike, spremembe življenjskega sloga in bivanjskih razmer, redna telesna dejavnost (3, 7).

Motnje spanja

Motnje spanja so eden izmed najpogostejših sprožiteljev migrenskega napada (3). Pri bolnikih z migreno in motnjami spanja so prisotni slabša kakovost življenja, povečana raven stresa in psihiatrična obolenja (24). Slaba kakovost spanja, ki zajema podaljšano uspanje, pogosto prebujanje ali prezgodnje prebujanje, je pomemben sprožitelj migrene in vzrok za pogostejše napade. Druge pogoste motnje spanja so neustrezna dolžina spanja (prekratko ali predolgo), smrčanje, motnje dihanja v spanju in sindrom nemirnih nog (3, 7, 25). Po drugi strani pa je pri nekaterih bolnikih ravno spanec dejavnik, ki pripomore k prekinitvi migrenskega napada. Povezava med glavobolom in spanjem je dvosmerna, kar pomeni, da lahko motnje spanja sprožijo glavobol in je lahko glavobol vzrok za motnje spanja (3).

Spanje je pomemben dejavnik pri obvladovanju migrenskega napada. Dobra urejenost spanja lahko pomembno pripomore k obvladovanju migrene, še posebej kronične. Predvsem je treba pozornost posvetiti urniku spanja in urejenosti spalnice. Calhoun in Ford priporočata bolnikom z migreno

pet korakov v sklopu higiene spanja za obvladovanje migrene: načrtovanje rednega urnika spanja, ki omogoča osem ur v postelji, izogibanje gledanju televizije, branju ali poslušanju glasbe v postelji, uporaba vizualizacijskih tehnik za skrajšanje časa uspanja, večerja vsaj štiri ure pred spanjem in omejitev tekočin dve uri pred spanjem ter izogibanje spanju čez dan (26). Spalnica naj bo tiha, temna, hladna, postelja naj bo namenjena izključno spanju, v spalnici naj ne bo elektronskih naprav, kot so telefoni, tablični računalniki ali televizija (7, 27).

Zdravila, povezana z migreno

Zdravila, ki lahko sprožijo migreno, so nitrati, teofilin, rezerpin, nifedipin, indometacin in cimetidin. Tudi hormonska kontracepcija lahko sproži migrenski napad, koristna pa je lahko za ženske, pri katerih je nenaden padec ravni estrogena vzrok za migreno (28).

Prekomerna uporaba akutnih zdravil za zdravljenje migrene je povezana z nevarnostjo razvoja glavobola zaradi prekomerne rabe protibolečinskih zdravil, kadar bolnik uporablja preproste analgetike več kot 15 dni v mesecu, kombinirane analgetike in triptane pa več kot 10 dni v mesecu (28). Novejša specifična zdravila za akutno zdravljenje migrene (antagonisti CGRP receptorja – gepanti) ne povzročajo glavobola zaradi prekomerne rabe (29). Prekomerna raba zdravil vodi v kronifikacijo migrene in jo je treba preprečiti. Pomembno vlogo pri tem imajo izobraževanje bolnika, uvedba ustrezne preventivne terapije, obvladovanje pridruženih bolezni in različne sprostitvene tehnike (3).

Hormonski dejavniki

Migrena je skoraj trikrat pogostejša med ženskami in od 35 do 50 % bolnic z migreno ima glavobol v premenstrualnem času, ko pride do padca ravni estrogena v plazmi. Pri nekaterih bolnicah se pogostost migrenskih napadov v času nosečnosti zmanjša, predvsem v drugem in tretjem tromesečju, in se ponovno poveča po porodu. Tudi dojenje lahko deluje zaščitno in zmanjša pogostost migrene. V času menopavze se pri nekaterih bolnicah zaradi nihanja hormonov in nizkih vrednosti estrogena število migrenskih napadov poveča, pri večini pa pride do izboljšanja zaradi stabilno nizkih vrednosti estrogena in konca estrogenskega cikla (30).

Pomemben del obvladovanja s hormoni povezanih glavobolov je izobraževanje bolnic. Tako lahko pravočasno predvidijo simptome, se pripravijo na glavobol in v sodelovanju z zdravnikom obvladajo migreno. Prav tako je pomembno prepoznati morebitne druge sprožitelje in se jih v največji meri izogibati, še posebej v času menstruacije (3, 5, 30).

Vodenje dnevnika glavobola

Vodenje dnevnika glavobola je izjemnega pomena za vpogled v breme migrene. Je osnovno merilo za spremljanje pogostosti migrene, morebitnih pridruženih drugih tipov glavobola in tudi sprožiteljev, trajanja, količine terapije in pridruženih simptomov. Izkazalo se je, da ima elektronski dnevnik prednost pred klasičnim papirnatim in izboljša sodelovanje bolnika pri zdravljenju in vztrajanju pri terapiji (31).

NEFARMAKOLOŠKI UKREPI

Različni nefarmakološki ukrepi imajo pomembno vlogo v obvladovanju migrene in se uporabljajo kot dodatek farmakološkim ukrepom ali pa celo kot samostojno zdravljenje za bolnike, ki ne smejo ali ne želijo uporabljati farmakološke terapije. Večina je varnih tudi v času nosečnosti in dojenja. Za uporabne so se izkazale različne vedenjske terapije, sprostitvene tehnike, biološka povratna zanka in nevromodulacija, pri čemer pa ne smemo pozabiti na ustrezno izobrazbo bolnika (3). Celostno zdravljenje dodatno pripomore k izboljšanju boleznin in boljši kakovosti življenja.

Vedenjske tehnike

Obstajajo različne vedenjske tehnike, ki se jih lahko izvaja individualno ali v skupinah. Ni dovolj samo, da se tehnik bolnik nauči, ampak jih mora tudi redno izvajati. Poznavanje samega sebe in svoje bolezni ter ohranjanje zdravega načina življenja je eden izmed glavnih ciljev vedenjske terapije (3, 32).

Eden izmed vedenjskih pristopov obvladovanja bolečine je biološka povratna zanka. Pomaga izboljšati prepoznavo nehotenih telesnih funkcij in prevzeti nadzor s spremembo cirkulacije, zmanjšanja napetosti mišic in nevrološko povratne zanke (32).

Nevromodulacija

Glede na dostopne dokaze lahko stimulacija perifernega in centralnega živčnega sistema doprinese k obvladovanju migrene. Stimulira se lahko z električnim tokom ali spremembo magnetnega polja v okolici živčnega sistema. Terapevtski učinek je lahko odraz končnega vpliva na kortikalno aktivnost ali aktivnost znotraj trigeminovaskularnega sistema (33).

V literaturi se omenjajo številni neinvazivni in invazivni pristopi. Med neinvazivnimi pristopi lahko izbiramo med neposredno transkraniialno stimulacijo, transkraniialno magnetno stimulacijo, transkutano stimulacijo supraorbitalnega živca, neinvazivno stimulacijo vagusnega živca, perkutano

stimulacijo mastoida, nebolečo brahialno električno stimulacijo. Invazivne nevromodulacijske tehnike zajemajo stimulacijo okcipitalnega živca, sfenopalatinega ganglija, vratnih korenin. Invazivne tehnike pridejo v poštev zgolj takrat, kadar smo preizkusili že vse ostale metode in nismo dosegli zadovoljivega učinka (3, 33).

Akupunktura

Akupunktura je del tradicionalne kitajske medicine. Številni dokazi potrjujejo, da lahko pripomore v obvladovanju kronične bolečine in migrene. Predvsem se je izkazala uporabna za preventivo epizodne migrene, za obvladovanje akutnih migrenskih napadov pa je potrebno še več dokazov. Akupunktura je varna in ima nizek odstotek neželenih učinkov. Sam mehanizem pri migreni je nejasen, za doseg učinka pa je potrebno več obiskov (34).

PREHRANSKI DODATKI

Prehranski dodatki ali nutricevtiki so sestavni del živil, ki lahko pripomorejo k izboljšanju zdravja. Za obvladovanje migrene se priporočajo riboflavin (vitamin B2), koencim Q10, magnezij, beli vratič, repuh in omega-3-nenasičene maščobne kisline. Njihov učinek pri migreni je verjetno posledica izboljšanja metabolizma v možganih. Omenjeni prehranski dodatki so varni in nimajo veliko neželenih učinkov, potrebne pa so dodatne raziskave učinkovitosti in varnosti ter interakcij z drugimi zdravili (3, 33, 35).

VPLIV NOVIH ZDRAVIL NA KAKOVOST ŽIVLJENJA BOLNIKOV Z MIGRENO

Nedavne raziskave izpostavljajo pomemben vpliv migrene na kakovost življenja bolnikov in vpliv novih zdravil, ki ciljajo na CGRP, pri lajšanju tega bremena (36–40). Zajemajo monoklonska protitelesa proti CGRP, galkanezumab, fremanezumab, erenumab in antagoniste receptorja CGRP, t. i. gepante. Vpliv zdravljenja je bil ocenjen na različnih populacijah ljudi z migreno, zlasti tistih, ki se na standardna preventivna zdravila niso odzvali (36–40).

Ključne ugotovitve teh raziskav vključujejo:

- 1) Pomemben delež bolnikov na standardnih preventivnih zdravilih migrene doživlja neuspehe zdravljenja, kar pomembno vpliva na njihovo osebno, družbeno in poklicno življenje (36–40).
- 2) Zdravila, ki ciljajo na CGRP, so pokazala obetavne rezultate pri znatnem zmanjšanju mesečnih dni z migreno, izboljšanju funkcionalnosti bolnikov in povečanju z zdravjem povezane kakovosti življenja. Te koristi so opazili pri bolnikih z epizodnimi in kroničnimi migrenami, ki so prej neuspešno poskusili več preventivnih zdravil (36–40).

- 3) V več raziskavah so galkanezumab, fremanezumab, erenumab in rimegepant povzročili pomembno izboljšanje v merilih izida, ki jih poročajo bolniki (angl. Patient-reported outcome measures PROMs), vključno z Vprašalnikom kakovosti življenja, specifičnega za migreno (angl. Migraine Specific Quality of Life Questionnaire – MSQ), Oceno invalidnosti migrene (angl. Migraine Disability Assessment – MIDAS) in Evropsko lestvico kakovosti življenja – 5 dimenzij – 5 stopenj (angl. European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels – EQ-5D-5L) (36–40).
- 4) Korist teh zdravil se je ohranila skozi dolgoročno obdobje spremljanja. Poleg tega so zdravila bolniki na splošno dobro prenašali (36–40).

Raziskava CONQUER je ocenila učinke galkanezumaba na funkcionalnost, invalidnost in zdravstveno stanje pri bolnikih z epizodno ali kronično migreno, pri katerih je bilo zdravljenje z dvema do štirimi skupinami standardnih preventivnih zdravil proti migreni neuspešno. Rezultati so pokazali znatno izboljšanje v kakovosti življenja, zmanjšanju invalidnosti in izboljšanju zdravstvenega stanja pri bolnikih, ki so prejeli galkanezumab, v primerjavi s placebom (40).

Podobno je raziskava HALO CM preučevala učinke fremanezumaba na kakovost življenja in produktivnost pri bolnikih s kronično migreno. Rezultati so pokazali izboljšanje v kakovosti življenja, splošnem zdravstvenem stanju in produktivnosti pri bolnikih, ki so prejeli fremanezumab, v primerjavi s placebom (39).

Raziskava o zdravljenju z erenumabom pri bolnikih z migreno, pri katerih je bilo zdravljenje z vsaj štirimi drugimi preventivnimi zdravili neuspešno, je pokazala zmanjšanje dni z migreno in izboljšanje kakovosti življenja po enem letu v primerjavi s placebom. Poudarjena je bila pomembnost zbiranja dokazov iz resničnega sveta, vključno z merjenjem izida, ki ga poročajo bolniki, kot ključnim delom obravnave bolnika (36).

V raziskavi DELIVER so preučevali učinke eptinezumaba pri bolnikih z dvema do štirimi predhodnimi neuspešnimi zdravljenji s standardnimi zdravili. Rezultati so pokazali izboljšanje v poročanih izidih s strani pacientov, vključno z boljšim splošnim zdravjem in kakovostjo življenja, povezano z glavobolom (38).

Študija BHV3000-201 je ocenjevala kakovost življenja pri bolnikih, akutno zdravljenih z rimegepantom 75 mg v 52 tednih. Rezultati so pokazali zmanjšanje pogostosti dni z migreno in stabilno uporabo zdravil skozi čas spremljanja, kar je bilo povezano z izboljšanjem kakovosti življenja (37).

Te ugotovitve poudarjajo pomembnost upoštevanja individualnih profilov bolnikov, vključno z njihovo zgodovino neuspeha zdravljenja, in okrnjene kakovosti življenja pri odločanju o preventivnem zdravljenju migrene. Zdravila, ki ciljajo na CGRP, predstavljajo pomemben napredek pri obvladovanju migrene (36–40).

ZAKLJUČEK

Migrena je kronična nevrološka motnja, ki pomembno vpliva na življenje bolnikov in znižuje kakovost življenja, še posebej, če ni pravilno in dovolj dobro zdravljena. Dandanes imamo na voljo že veliko pristopov, kako obvladovati migreno. Vemo tudi, da ni dovolj samo zdravljenje bolečine. Migrena zahteva celostni pristop, ki se začne pri pravilno postavljeni diagnozi, prepoznavi sprožitelj, spremembi življenjskega sloga, ustrezni izbiri zdravil za akutno in preventivno zdravljenje ter izbiri dodatnih nefarmakoloških ukrepov, ki lahko dodatno pripomorejo k izboljšanju kakovosti življenja. Pomembno vlogo ima tudi izobraževanje bolnika, saj boljše poznavanje bolezni vodi v boljše sodelovanje pri zdravljenju in soočanju z bremenom migrene. Le s skupnimi močmi lahko dosežemo končni cilj – zadovoljnega bolnika, ki svojo bolezen razume in jo obvlada ter tako izboljšuje kakovost svojega življenja z migreno.

LITERATURA

1. Olesen J. *Headache classification committee of the International Headache Society (IHS) The International classification of headache disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018.*
2. Dodick DW. *A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. Headache. 2018; 58 Suppl 1: 4–16.*
3. Haghdoost F, Togha M. *Migraine management: Non-pharmacological points for patients and health care professionals. Open Medicine. 2022; 17(1): 1869.*
4. Martin VT, Behbehani MM. *Toward a rational understanding of migraine trigger factors. Med Clin North Am. 2001; 85(4): 911–41.*
5. Martin PR. *Managing headache triggers: think “coping” not “avoidance.” Cephalalgia. 2010; 30(5): 634–7.*
6. Woldeamanuel YW, Cowan RP. *The impact of regular lifestyle behavior in migraine: a prevalence case-referent study. J Neurol. 2016; 263(4): 669–76.*
7. Agbetou M, Adoukonou T. *Lifestyle Modifications for Migraine Management. Front Neurol. 2022;13: 719467.*
8. Thierry A, Mendinatou A, Aude G, et al. *Migraine and obesity in Parakou in 2017: case-control study. Pain Studies Treatment. 2018; 6(3): 15–23.*
9. Bigal ME, Lipton RB. *Obesity is a risk factor for transformed migraine but not chronic tension-type headache. Neurology. 2006; 67(2): 252–7.*
10. Fava A, Pirritano D, Consoli D, et al. *Chronic migraine in women is associated with insulin resistance: a cross-sectional study. Eur J Neurol. 2014; 21(2): 267–72.*
11. Guldiken B, Guldiken S, Demir M, et al. *A low leptin levels in migraine: a case control study. Headache: Journal Head Face Pain [Internet]. 2008; 48(7): 1103–7.*
12. Bigal ME, Serrano D, Buse D, et al. *Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. Headache: J Head Face Pain. 2008; 48(8): 1157–68.*
13. *HHS Non-systematic Review. Physical activity guidelines for Americans 2 nd edition. https://www.health.gov/healthypeople/tools-action/browse-evidence-based-resources/physical-activity-guidelines-americans-2nd-edition. 2018 [cited Mar 21, 2024]. Available at: //health.gov/healthypeople/tools-action/browse-evidence-based-resources/physical-activity-guidelines-americans-2nd-edition.*
14. Varkey E, Cider Å, Carlsson J, Linde M. *Exercise as migraine prophylaxis: A randomized study using relaxation and topiramate as controls. Cephalalgia. 2011; 31(14): 1428–38.*

15. Expert panel report: Guidelines (2013) for the management of overweight and obesity in adults. *Obesity*. 2014; 22(S2): S41–410.
16. Blau JN. Water Deprivation: A New Migraine Precipitant. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2005; 45(6): 757–9.
17. Blau JN, Kell CA, Sperling JM. Water-deprivation headache: A new headache with two variants. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2004; 44(1): 79–83.
18. Dueland AN. Headache and Alcohol. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2015; 55(7): 1045–9.
19. Panconesi A. Alcohol and migraine: Trigger factor, consumption, mechanisms. A review. *J Headache Pain*. 2008; 9(1): 19–27.
20. Fried NT, Elliott MB, Oshinsky ML. The role of adenosine signaling in headache: a review. *Brain Sciences*. 2017; 7(3): 30.
21. Zaeem Z, Zhou L, Dilli E. Headaches: a review of the role of dietary factors. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016; 16(11): 1–11.
22. Peres MFP, Mercante JPP, Tobo PR, et al. Anxiety and depression symptoms and migraine: a symptom-based approach research. *Journal of Headache and Pain*. 2017; 18(1): 1–8.
23. Breslau N, Lipton RB, Stewart WF, et al. Comorbidity of migraine and depression: Investigating potential etiology and prognosis. *Neurology*. 2003; 60(8): 1308–12.
24. Lund N, Westergaard ML, Barloese M, et al. Epidemiology of concurrent headache and sleep problems in Denmark. *Cephalalgia*. 2014; 34(10): 833–45.
25. Harnod T, Wang YC, Kao CH. Association of migraine and sleep-related breathing disorder: A population-based cohort study. *Medicine (United States)*. 2015; 94(36).
26. Calhoun AH, Ford S. Behavioral sleep modification may revert transformed migraine to episodic migraine. *Headache*. 2007; 47(8): 1178–83.
27. Calhoun AH, Ford S. Behavioral Sleep Modification May Revert Transformed Migraine to Episodic Migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2007; 47(8): 1178–83.
28. Adelman JU, Adelman RD. Current options for the prevention and treatment of migraine. *Clin Ther*. 2001; 23(6): 772–88.
29. Castro FL, Guerzoni S, Pellesi L. Safety and risk of medication overuse headache in lasmiditan and second-generation gepants: a rapid review. *Drug Healthc Patient Saf*. 2021; 13: 233–40.
30. Warnock JK, Cohen LJ, Blumenthal H, et al. Hormone-Related Migraine Headaches and Mood Disorders: Treatment with Estrogen Stabilization. *Pharmacotherapy*. 2017; 37(1): 120–8.
31. Stone AA, Shiffman S, Schwartz JE, et al. Patient compliance with paper and electronic diaries. *Control Clin Trials*. 2003; 24(2): 182–99.
32. Buse DC, Andrasik F. Behavioral medicine for migraine. *Neurol Clin*. 2009; 27(2): 445–65.
33. Puledda F, Shields K. Non-Pharmacological approaches for migraine. *Neurotherapeutics*. 2018; 15(2): 336.
34. Natbony LR, Zhang N. Acupuncture for Migraine: a review of the data and clinical insights. *Curr Pain Headache Rep*. 2020; 24(7).
35. Ariyanfar S, Razeghi Jahromi S, Togha M, et al. Review on headache related to dietary supplements. *Curr Pain Headache Rep*. 2022; 26(3): 193–218.
36. Haneke H, Sulaiman S, Nickel S, et al. Changes in health-related quality of life in patients with therapy-resistant migraine during treatment with erenumab in an ambulatory care setting. *J Clin Med*. 2023 [cited 2024 Mar 21]; 12(17).
37. Johnston K, Harris L, Powell L, et al. Monthly migraine days, tablet utilization, and quality of life associated with Rimegepant-post hoc results from an open label safety study (BHV3000-201).

38. Goadsby PJ, Barbanti P, Lambru G, et al. Eptinezumab improved patient-reported outcomes and quality of life in patients with migraine and prior preventive treatment failures. *Eur J Neurol.* 2023; 30(4): 1089–98.
39. Lipton RB, Cohen JM, Gandhi SK, et al. Effect of fremanezumab on quality of life and productivity in patients with chronic migraine class of evidence criteria for rating therapeutic and diagnostic studies. *Neurology.* 2020; 95(7): e878–e888.
40. Tepper SJ, Ailani J, Ford JH, et al. Effects of galcanezumab on health-related quality of life and disability in patients with previous failure of 2-4 migraine preventive medication categories: Results from a phase IIIb randomized, placebo-controlled, multicenter clinical trial (CONQUER). *Clin Drug Investig.* 2022; 42(3): 277.



NUŠA BREZNIK

dr. med., spec. nevrologije

Diplomirala sem 24. 4. 2012 na Medicinski fakulteti Univerze v Mariboru. S 1. 6. 2012 sem pričela s pripravništvom v UKC Maribor in opravila strokovni izpit 20. 12. 2012. Na Kliniki za nevrologijo sem pričela delati januarja 2015. Proti koncu specializacije sem se bolj usmerjeno pričela ukvarjati z glavoboli (predvsem migreno) in epilepsijo. Leta 2019 sem sodelovala pri projektu sočutne rabe zdravila erenumab, s katerim smo nato z isto ekipo nadaljevali ter ustvarili tim za glavobol, v katerem še naprej aktivno sodelujem. Specialistični izpit iz nevrologije sem opravila 18. 2. 2022 in se zaposlila kot specialistka nevrologije na Kliniki za nevrologijo UKC Maribor. Usmerjeno se ukvarjam predvsem z glavoboli in epilepsijo.



FREMANEZUMAB V KLINIČNI PRAKSI: GLOBLJI POGLED NA KLINIČNO UČINKOVITOST ONKRAJ REGISTRACIJSKIH PRESKUŠANJ

FREMANEZUMAB IN CLINICAL PRACTICE: A DEEPER LOOK AT CLINICAL EFFECTIVENESS BEYOND REGISTRATION TRIALS

Majda Zaletel

POVZETEK

V zadnjih letih je prišlo do velikega napredka pri zdravljenju bolnikov z migreno, predvsem z uvedbo novih zdravil, ki delujejo na receptor za CGRP (calcitonin gene related peptid) ali pa na ligand sam. V klinični praksi se pogosto sprašujemo, ali imata oba mehanizma blokiranja delovanja CGRP enako učinkovitost in enak varnostni profil (1, 2). V ta namen bom v tem prispevku opisala nekaj raziskav, ki so bile namenjene temu vprašanju. Drugo vprašanje, ki se nam pogosto zastavlja v sami klinični praksi, pa je, kako zdraviti bolnike z zelo pogosto epizodno ali kronično migreno in psihiatričnimi komorbidnostmi, še posebej hudo depresijo, in ali ima CGRP vlogo pri patofiziologiji depresije (8, 11).

Ključne besede: CGRP, fremanezumab, migrena, monoklonsko protitelo, psihiatrične komorbidnosti.

ABSTRACT

In recent years, novel therapies have started to be used to treat migraine patients that affect the calcitonin gene-related peptid (CGRP), either blocking the receptor or binding on the ligand. In clinical practice it has been observed that differences in effectiveness or safety profile can be significant, so this paper presents some studies that deal with this topic (1, 2).

The other question which has been addressed in the present paper is how to treat patients with high frequency epizodic migraine or chronic migraine with psychiatric comorbidities, especially major depressive disorder (8, 11).

Keywords: CGRP, fremanezumab, migraine, monoclonal antibody, psychiatric comorbidities.

UVOD

Monoklonska protitelesa, ki vplivajo na CGRP, so popolnoma spremenila obravnavo bolnikov s pogosto epizodno migreno oz. bolnikov s kronično migreno. V Sloveniji imamo registrirana štiri: erenumab, fremanezumab,

eptinezumab in galkanezumab. V zadnjem letu imamo na voljo tudi rimegepant, molekulo, ki blokira receptor za CGRP in ima primerljiv učinek kot monoklonska protitelesa. V klinični praksi se pogosto vprašamo, katero zdravilo bi bilo za katerega bolnika najprimernejše in/ali so med njimi razlike. Neposrednih primerjalnih raziskav še nimamo na voljo, lahko pa si pomagamo s primerjalnimi metaanalizami. Nekatere od njih bom predstavila v današnjem prispevku, predvsem potencialne možne razlike v učinkovitosti in varnosti pri zdravljenju z monoklonskimi protitelesi, ki blokirajo receptor ali pa delujejo na ligand (1).

Drugo vprašanje, ki si ga pogosto postavljamo v klinični praksi, pa je zdravljenje bolnikov s pogostimi epizodnimi migrenami oz. kronično migreno in psihiatričnimi komorbidnostmi. Katero zdravilo je za njih najprimernejše? Ali ima CGRP vlogo tudi pri patofiziologiji depresije?

Ali obstaja razlika med zdravili, ki blokirajo CGRP receptor ali delujejo na ligand?

V klinični praksi pri zdravljenju pogoste epizodne migrene ali kronične migrene uporabljamo preventivna zdravila, ki niso specifična za zdravljenje migrene (antiepileptiki, antihipertenzivi, antidepressivi ...), ali pa specifično usmerjena zdravila, ki delujejo na CGRP. CGRP je neuropeptid, ki se pri bolnikih z migrenskimi glavoboli sprošča iz trigeminalnih senzoričnih vlaken, ima vazoaktivni učinek in vlogo pri modulaciji nociceptivne aktivnosti. Zdravila, ki vplivajo na CGRP, so učinkovita tako pri zdravljenju akutnih migrenskih napadov kot tudi pri preventivnem zdravljenju (1, 2).

Glede na farmakološki način delovanja poznamo dve vrsti zdravil, ki delujejo proti CGRP: zdravila, ki blokirajo receptor (erenumab, gepanti), in zdravila, ki se vežejo na ligand (fremanezumab, galkanezumab, eptinezumab). Vsa omenjena zdravila so se pokazala učinkovita v randomiziranih kliničnih raziskavah in tudi observacijskih študijah na populaciji bolnikov v resničnem življenju (3). Kot učinkovita se niso pokazala le pri zmanjšanju števila migrenskih dni mesečno, ampak tudi vplivanju na zmanjšanje bremena bolezni (manjša intenziteta glavobolov, manjša poraba analgetikov za akutno rabo, manj absentizma ...) (1-3).

Do sedaj še niso opravili raziskav, ki bi neposredno primerjale učinkovitost in varnost omenjenih zdravil, tako da odločitev ostaja v rokah lečečega zdravnika (1, 2).

Obstajajo razlike v hitrosti odziva na terapijo (počasni in hitri »odzivneži«); pri nekaterih je učinek ugoden že v prvem mesecu, pri drugih je treba počakati dlje, tudi šest mesecev (ali več?) (1).

Sprašujemo se, ali je možno napovedati, pri katerem bolniku bo prisoten ugoden odziv na anti-CGRP terapijo, in/ali so možni napovedniki, npr. število neuspešnih poprejšnjih profilaktičnih zdravljenj, breme migrene, starost pacienta, odgovor na triptane, genetski polimorfizem (1).

Klinične značilnosti migrenskega glavobola so nam lahko v pomoč pri napovedi uspešnosti zdravljenja z monoklonskimi protitelesi. Prof. Barbanti in njegovi sodelavci so dokazali, da je učinkovitost monoklonskih protiteles proti CGRP večja pri bolnikih z zelo pogosto epizodno migreno, ki imajo unilateralen glavobol z unilateralnimi kranialnimi avtonomnimi simptomi, ter pri bolnikih s kronično migreno, ki imajo unilateralne kranialne avtonomne simptome, unilateralni glavobol in alodinijo. Učinkovitost terapije je nasprotno nižja pri bolnikih, ki so debeli. Nobeden od naštetih napovednikov ni 100-% (4).

Glede varnosti je bilo objavljenih več metaanaliz in posredna primerjava med obema skupinama zdravih. Pregledni članek, objavljen januarja 2023 v reviji *Cephalgia*, je vključeval 19 randomiziranih kontroliranih študij, v katerih je sodelovalo 14.584 bolnikov (5).

Atogepant 120 mg in galkanezumab 240 mg sta imela največ prijavljenih stranskih učinkov v primerjavi s placebom, pri eptinezumabu 30 mg pa je bilo zdravljenje najpogosteje prekinjeno, in to zaradi stranskih učinkov (5).

Pri fremanezumabu in galkanezumabu je bilo prisotnih največ opisanih stranskih učinkov z reakcijo na mestu vboda z eritemom, induracijo in srbečico (5).

Pojavnost resnih stranskih učinkov je bila primerljiva s placebom pri vseh oblikah terapije. Prekinitev zdravljenja zaradi stranskih učinkov je bila izjemno redka (5).

Pri erenumabu se je pogosteje kot pri drugih oblikah zdravljenja pojavil stranski učinek obstipacija. Glede na mehanizem delovanja gre za blokado receptorja za CGRP in obenem verjetno tudi antagonizem receptorja za AMY1.

Pri monoklonskih protitelesih, ki blokirajo CGRP receptor, gre za dva mehanizma delovanja. Gre za antagonizem na receptor CGRP, kot tudi za antagonizem na receptor AMY1. Oba receptorja sta si zelo blizu. Afiniteta za CGRP receptor je od 32- do 25-krat višja. Možno je, da je ta razlika v afiniteti med tema dvema receptorjema vzrok za obstipacijo pri erenumabu, kjer je to pogost in resen stranski učinek. Zaenkrat še nimamo natančnih podatkov o tem, ali je to klinično pomembno, vendar gre verjetno za potencialno sodelujoč dejavnik, saj je obstipacija zelo redek stranski učinek pri bolnikih, zdravljenih z monoklonskimi protitelesi, ki delujejo na ligand (6, 7).

Uporaba učinkovite terapije za zdravljenje migrene in psihiatričnih komorbidnosti, vloga monoklonskih protiteles proti CGRP

Sopojavnost migrene in depresije je pomemben klinični problem. Bolniki, ki imajo migreno, so bolj nagnjeni k depresiji kot pa splošna populacija. Opaziti je tudi obratno povezavo. Etiopatogeneza obeh, tako migrene kot depresije, še ni popolnoma razjasnjena in je verjetno multifaktorialna in kompleksna. Motnje v nevrottransmisiji, imunski sistem in genetska predispozicija so opisani v literaturi. Bolniki s pridruženo migreno in depresijo imajo večje breme bolezni, več jih ima kronično migreno, več neuspešnih poprejšnjih zdravljenj in manjši odziv na terapijo (8, 9).

Preventivno zdravljenje migrene z nespecifičnimi zdravili (antihipertenzivi, antiepileptiki ...) lahko poslabša simptome depresije, zato moramo biti pri predpisovanju previdni.

Grki so opravili ad hoc raziskavo glede vpliva fremanezumaba (tri mesece po uvedbi) na simptome depresije, kar so spremljali z ustreznimi vprašalniki. Od 107 bolnikov jih je imelo 67 pridružene psihiatrične simptome. Ugotovili so, da je zmanjšano število migrenskih dni mesečno primerljivo pri bolnikih, ki niso imeli psihiatričnih komorbidnosti, s tisto skupino bolnikov, ki so jih imeli. Obe skupini sta imeli primerljiv izhod tudi pri vprašalnikih, ki merijo kakovost življenja in breme bolezni (10).

Prva in edina raziskava o vplivu monoklonskih protiteles (fremanezumab) proti CGRP na simptome depresije je bila UNITE, kjer so primerjali učinkovitost fremanezumaba v primerjavi s placebom 12 tednov. V vsaki skupini je bilo vključenih 353 bolnikov. Analiza je pokazala statistično pomembno zmanjšanje števila migrenskih dni pri tistih bolnikih, ki so prejeli fremanezumab v primerjavi s placebom ($P < 0,0001$), in to tako pri bolnikih s pridruženo depresivno simptomatiko kot pri bolnikih brez nje. Prav tako je raziskava pokazala statistično pomembno zmanjšanje simptomov depresije in izboljšanje kakovosti življenja pri bolnikih s pridruženo depresijo (glede na vprašalnike HIT 6, CGI-S, HAMD 7, PHQ 9), ($P < 0,005$) (9).

Že leta 1994 je bil objavljen članek, kjer so raziskovali potencialne možne biomarkerje depresije. Ugotovili so, da je raven CGRP v likvorju povišana pri bolnikih z depresijo v primerjavi z zdravimi kontrolami in tudi v primerjavi z bolniki, ki so imeli shizofrenijo. To bi lahko pripomoglo k razlagi, da lahko zdravljenje z monoklonskimi protitelesi proti CGRP vpliva na simptome depresije. Vprašanje pa je, ali lahko molekula fremanezumaba prehaja krvno možgansko bariero in/ali ima lahko periferni mehanizem delovanja centralni vpliv (11).

ZAKLJUČEK

V zadnjih letih je napredek pri zdravljenju bolnikov z migreno ogromen, predvsem zaradi uvedbe zdravil, ki vplivajo na CGRP, glavni neuropeptid, ki je vpleten v patofiziologijo migrene, v klinično prakso. Zdravljenje z monoklonskimi protitelesi ali gepanti se zdi zelo učinkovito in varno. Zaradi več možnosti zdravljenja na tem področju se porajajo vprašanja, katero zdravilo izbrati za katerega bolnika, kako napovedati odziv na zdravljenje in ali je možno z njimi zdraviti tudi komorbidne psihiatrčne simptome.

LITERATURA

1. Schiano di Cola F, Bolchini M, Ceccardi G, et al. An observational study on monoclonal antibodies against calcitonin-gene-related peptide and its receptor. *Eur J Neurol.* 2023; 30: 1764–73.
2. 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.
3. Ashina M, Mitsikostas DD, Amin FM, et al. Real-world effectiveness of fremanezumab for the preventive treatment of migraine: Interim analysis of the pan-European, prospective, observational, phase 4 PEARL study. *Cephalalgia.* 2023; 43(11): 1–12.
4. Barbanti P, Egeo G, Aurilia C, et al. Predictors of response to anti-CGRP monoclonal antibodies: a 24-week, multicenter, prospective study on 864 migraine patients; *The Journal of Headache and Pain.* 2022; 23: 138.
5. Messina R, Huessler EM, Puledra F, et al. Safety and tolerability of monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway and gepants in migraine prevention: Asystematic review and network meta-analysis. *Cephalalgia.* 2023; 43(3): 1–14.
6. Garelja ML, Walker CS, Hay DL. CGRP receptor antagonists for migraine. Are they also AMY₁ receptor antagonists? *Br J Pharmacol.* 2022; 179(3): 454–9.
7. Hage La Cour S, Juhler K, Kogelman LJA, et al. Characterization of erenumab and rimegepant on calcitonin gene-related peptide induced responses in *Xenopus Laevis* oocytes expressing the calcitonin gene-related peptide receptor and the amylin-1 receptor. *J Headache Pain.* 2022; 23(1): 59.
8. Stepień A, Domitrz I, Kozubski W, et al. Experts and national consultants' recommendations regarding management of patients treated for migraine with comorbid depression. *Epidemiology. Pathomechanism. Comorbidity. Part 1. Psychiatr Pol.* 2022; 31; 56(4): 697–710.
9. Lipton RB, et al. Efficacy of fremanezumab treatment in reducing monthly migraine days in patients with migraine and major depressive disorder: results from the UNITE study. Presented at American Headache Society 65th Annual Scientific Meeting June 15-18, 2023 Austin, Texas, 15–18 June 2023; P–231: 2.
10. Vikelis M, Dermitzakis EV, Xiromerisiou G, et al. Effects of fremanezumab on psychiatric comorbidities in difficult-to-treat patients with chronic migraine: Post hoc analysis of a prospective, multicenter, real-world Greek registry. *J Clin Med.* 2023; 12: 4526.
11. Ramirez Campos V, et al. Presented at IHC 2023: Seoul, South Korea, September IHC23-IND-014. 2023; 14–17.



MAJDA ZALETEL

dr. med., spec. nevrologije

Majda Zaletel, dr. med., specialistka nevrologije sem diplomirala na Medicinski fakulteti leta 2004, nato pa sem opravila sekundariat v Splošni bolnišnici Brežice na internističnem in kirurškem oddelku. Od leta 2005 do leta 2014 sem bila na specializaciji iz nevrologije. Specialistični izpit sem opravila 16. 12. 2014 s pohvalo. Od januarja 2015 do decembra 2021 sem bila zaposlena delno v Splošni bolnišnici Novo mesto in delno v Železniškem ZD. Od 1. 1. 2022 sem zaposlena kot nosilka dejavnosti za nevrološko ambulanto v Neuroedini, podenoti Diagnostičnega centra Bled. Opravljam ambulantno nevrološko dejavnost in diagnostiko (UZ vratnih žil in EMG). Za UZ vratnih žil sem pridobila ustrezno licenco SZD leta 2016, za EMG pa leta 2022.



PREDNOSTI RIMEGEPANTA PRI ZDRAVLJENJU MIGRENE

BENEFITS OF RIMEGEPANT IN THE TREATMENT OF MIGRAINE

Matija Zupan

POVZETEK

Uveljavljena zdravila proti migreni imajo pogosto omejeno učinkovitost, nekateri migreniki pa jih ne prenašajo ali imajo zanje kontraindikacije. Rimegepant je antagonist receptorja CGRP in je prvo zdravilo iz skupine gepantov, specifičnih zdravil proti migreni, dostopno v Sloveniji. Predstavlja pomembno novost, saj ga lahko uporabimo v abortivnem in preventivnem zdravljenju. Dostopen je v obliki peroralnega liofilizata, ki ima pomembne prednosti pred konvencionalno tableto. V registracijskih raziskavah so dokazali njegovo učinkovitost, varnost in dobro prenašanje v primerjavi s placebom v abortivnem in preventivnem zdravljenju. Kot učinkovito in varno zdravilo se je rimegepant izkazal tudi v raziskavah iz resničnega življenja. Njegov preventivni učinek nastopi že v prvem mesecu jemanja in prispeva k izboljšanju kakovosti življenja migrenikov. Rimegepant je registriran za abortivno zdravljenje migrene pri odraslih, ki ga lahko predpišemo v primeru neučinkovitosti ali neprenašanja protibolečinskih zdravil in triptanov. Rimegepant je registriran za preventivno zdravljenje epizodne (ne pa kronične) migrene pri odraslih, ki imajo najmanj štiri migrenske dni na mesec, če gre za neučinkovitost ali neprenašanje vsaj dveh profilaktičnih zdravil ali če je uporaba drugih profilaktičnih terapij kontraindicirana zaradi komorbidnosti. Rimegepant lahko predpisujejo zdravniki družinske medicine. Pričakovati je, da bo rimegepant pomembno spremenil terapevtsko paradigmo migrene v smeri po meri prilagojene medicine.

Ključne besede: abortivno zdravljenje, migrena, preventivno zdravljenje, rimegepant.

ABSTRACT

Established migraine medications often have limited efficacy, and some migraineurs are intolerant or have contraindications to them. Rimegepant is a CGRP receptor antagonist and is the first drug from the group of gepants, specific anti-migraine drugs, available in Slovenia. It represents an important innovation, as it can be used in abortive and preventive treatment. It is available in the form of an oral lyophilisate, which has significant advantages over a conventional tablet. In registration studies, its efficacy, safety and good tolerance compared to a placebo in abortive and preventive treatment have been demonstrated. Rimegepant has also been proven to be an effective and safe drug in real life. Its preventive effect already occurs during the first month of treatment and contributes to improving the quality of life of migraineurs.

Rimegepant is registered for the abortive treatment of migraine in adults, which can be prescribed in case of ineffectiveness or of intolerance to conventional analgesics and triptans. Rimegepant is registered for the preventive treatment of episodic (but not chronic) migraine in adults who have at least four migraine days per month, if at least two prophylactic drugs have been ineffective or not tolerated, or if the use of other prophylactic therapies is contraindicated due to comorbidities. Rimegepant can be prescribed by family doctors. It is expected that rimegepant will significantly change the therapeutic paradigm of migraine towards personalized medicine.

Keywords: abortive treatment, migraine, prophylactic treatment, rimegepant.

UVOD

Farmakološko zdravljenje migrene vključuje abortivno zdravljenje, katerega cilj je prekinitev oz. olajšanje napada migrene, in preventivno zdravljenje, katerega namen je zmanjšati pogostost in intenzivnost napadov. Zdravila, ki se običajno uporabljajo za abortivno zdravljenje migrene, so nesteroidna protivnetna zdravila in drugi analgetiki, ki niso bili posebej razviti za zdravljenje migrene. Triptani so specifična zdravila proti migreni in so že več kot 30 let zlati standard pri abortivnem zdravljenju migrene. Znano je, da se ena tretjina bolnikov ne odzove ustrezno na triptane (1) in da ima $\geq 20\%$ bolnikov kontraindikacijo zanje zaradi srčno-žilnih oz. možganskožilnih bolezni (2). Med klasična preventivna zdravila proti migreni sodijo antihipertenzivi, antikonvulzivi in antidepresivi. Številna od njih imajo kontraindikacije, interakcije z drugimi zdravili ali pa so v najboljšem primeru le zmerno učinkovita oz. jih spremljajo pomembne stopnje neželenih učinkov, ki omejujejo njihovo uporabo.

Dokazano je, da ima peptid, povezan z genom za kalcitonin (angl. calcitonin gene-related peptide, CGRP), ključno vlogo v patofiziologiji migrene (3) in zato pomeni nov farmakoterapevtski pristop v abortivnem in preventivnem zdravljenju migrene. Antagonisti receptorjev CGRP v obliki malih molekul (gepanti) prve generacije so pokazali obetavno učinkovitost, vendar je bil nadaljnji razvoj prekinjen predvsem zaradi hepatotoksičnosti (3). Gepanti druge generacije ne povzročajo hepatotoksičnosti (3).

Rimegepant je prvi peroralni gepant druge generacije, dostopen v Republiki Sloveniji. Njegova edinstvena prednost je možnost uporabe v abortivnem in preventivnem zdravljenju migrene. Trenutno je rimegepant edini gepant v svetu, ki je dostopen v obliki peroralnega liofilizata (angl. orodispersible tablet, ODT), kar predstavlja pomembno prednost pred drugimi formulacijami zdravil zaradi enostavnega zaužitja in hitrejše sistemske absorpcije. V prispevku razgrinjamo podatke iz registracijskih raziskav in nekaterih raziskav iz resničnega življenja rimegepanta ter skušamo umestiti novo zdravilo v obstoječo shemo zdravljenja.

FARMAKODINAMIKA RIMEGEPANTA

Rimegepant je mala molekula, ki učinkuje kot antagonist receptorja CGRP in se z visoko afiniteto veže na človeški receptor CGRP, s čimer blokira aktivnost CGRP (4). *In vitro* je rimegepant učinkovito antagoniziral aktivnost CGRP tako na receptorju CGRP kot na strukturno sorodnem receptorju amilina 1, vendar je bil okoli 30-krat učinkovitejši pri blokiranju receptorja CGRP (5). Rimegepant v koncentracijah do 10 $\mu\text{mol/l}$ ni bil povezan z vazokonstrikcijo *ex vivo* človeških koronarnih ali možganskih arterij (6). Nasprotno pa je za sumatriptan značilno progresivno, od koncentracije odvisno zoženje arterij, kar je znana, klinično pomembna omejitev triptanov (6). Pri primatih izpostavljenost visokim koncentracijam rimegepanta (tj. 10-krat večjih od tistih, opaženih pri ljudeh pri priporočenem odmerku 75 mg) ni vplivala na hemodinamske ali elektrokardiografske parametre (6). Pri zdravih prostovoljcih en sam terapevtski (75 mg) ali supratherapevtski (300 mg) odmerek rimegepanta ni podaljšal intervala QT v klinično pomembnem obsegu (6). Klinično pomembnih razlik v arterijskem krvnem tlaku v mirovanju, ko so rimegepant preiskovanci zaužili sočasno s sumatriptanom (dve tableti po 6 mg, zaužiti v 1-urnem presledku), v primerjavi s samim sumatriptanom (7) ni bilo zaznati.

FARMAKOKINETIKA RIMEGEPANTA

Rimegepant v ODT je biološko enakovreden rimegepantu v običajni peroralni tableti (6). Maksimalne plazemske koncentracije rimegepant v ODT doseže 26 minut prej kot v običajni tableti (6). Rimegepant ima linearno farmakokinetiko (4). Absolutna peroralna biološka uporabnost rimegepanta je $\approx 64\%$ (4). Ko so rimegepant dajali z obrokom z visoko vsebnostjo maščob, se je t_{max} podaljšal za $\approx 1\text{--}1,5$ h, C_{max} se je zmanjšala za 42–53 %, površina pod krivuljo (angl. area under the curve, AUC) pa za 32–38 % (6). Klinični vpliv zmanjšane izpostavljenosti rimegepantu zaradi hrane ni znan. V kliničnih preskušanjih so rimegepant dajali ne glede na hrano. Rimegepant je v pretežnem deležu ($\approx 96\%$) vezan na plazemske beljakovine (4). Rimegepant se presnavlja predvsem s CYP3A4 in v manjši meri s CYP2C9, pri čemer v plazmi niso odkrili večjih presnovkov (4). Izloči se večinoma ($\approx 77\%$ odmerka) kot nespremenjeno zdravilo, pri čemer se 78 % odmerka izloči z blatom (42 % kot nespremenjeno zdravilo) in 24 % z urinom (51 % kot nespremenjeno zdravilo) (6). Rimegepant ima razpolovni čas izločanja ≈ 11 ur (4).

Na farmakokinetiko rimegepanta niso vplivali spol, starost (skupina 18–45 let v primerjavi s starejšimi od 65 let (6)), rasa/etnična pripadnost (6), telesna teža, oblika migrene, genotip CYP2C9, okvarjeno delovanje ledvic (blago, zmerno ali hudo) ali blaga (razred A po Child-Pughu) oz. zmerna (razred B po Child-Pughu) okvara jeter (4). Rimegepanta niso preučevali pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic (očistek kreatinina < 15 ml/min) ali bolnikih na dializi; njegove uporabe pri teh bolnikih ne priporočajo (4). Izpostavljenost rimegepantu je bila ≈ 2 -krat večja pri osebah s hudo jetrno okvaro (razred C po Child-Pughu)

kot pri ustreznih kontrolnih osebah z normalnim delovanjem jeter (6); uporabi rimegepanta se je zato treba izogibati pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (4).

INTERAKCIJE RIMEGEPANTA Z DRUGIMI ZDRAVILI

Rimegepant je substrat CYP3A4, CYP2C9, P-gp in BCRP ter šibek zaviralec CYP3A4 (4). Sočasna uporaba rimegepanta z močnimi zaviralci CYP3A4 in močnimi ali zmernimi induktorji CYP3A4 ni priporočljiva. Zaradi možnih interakcij odsvetujejo sočasno zdravljenje s fenobarbitalom, antimikotiki, verapamilom in ciklosporinom (8). Pri sočasni uporabi z zmernimi zaviralci CYP3A4 ali močnimi zaviralci P-gp se je treba izogibati ponovnemu odmerku rimegepanta v 48 urah. Pri sočasni uporabi rimegepanta s peroralnimi kontraceptivi (norelgestromin, etinilestradiol), midazolamom, metforminom ali sumatriptanom ni bilo pomembnih farmakokinetičnih interakcij (4).

UČINKOVITOST RIMEGEPANTA

Abortivno zdravljenje migrene

Učinkovitost rimegepanta v abortivnem zdravljenju migrene so ovrednotili v štirih randomiziranih, dvojno slepih, multicentričnih, s placebom nadzorovanih preskušanih faze III (9–12). V študiji 303 so preučevali učinkovitost rimegepanta v ODT (9), medtem ko so druga tri preskušanja (študije 301, 302 in 310) raziskovala učinkovitost običajne formulacije rimegepanta v obliki tablet (10–12). V preskušanja so bili vključeni bolniki, stari ≥ 18 let (9–11) ali 18–65 let (12) z ≥ 1 -letno anamnezo migrene z avro ali brez nje (9–12). Bolniki so morali imeti tudi anamnezo 2–8 migrenskih napadov zmerne ali hude jakosti na mesec, < 15 dni glavobola na mesec (migrenskega ali nemigrenskega) v zadnjih 3 mesecih (9–12) in pojav migrene pred 50. letom (9–11). Bolniki, ki so prejeli preventivna zdravila proti migreni, so morali jemati stabilen odmerek ≥ 3 mesece pred vključitvijo v študijo (9–12). V vseh preskušanih je bila povprečna starost bolnikov 38–42 let in večina (81–89 %) preiskovancev je bila žensk. Povprečno število zmernih do hudih napadov na mesec je bilo 3,6–4,7, povprečno trajanje nezdravljenih napadov pa 20,0–32,5 ure (9–12).

Po 3- do 28-dnevnem presejalnem obdobju so bili bolniki randomizirani na 75 mg rimegepanta ali placebo in jim je bilo naročeno, naj v 45 dneh zdravijo en napad migrene z zmerno do hudo jakostjo bolečine (9–12). Bolniki so prejeli elektronski dnevnik in so morali zagotoviti informacije o zdravljenem napadu od časa pred zaužitjem odmerka do 48 ur po odmerku. Koprimaryna končna izida sta bila odsotnost bolečine dve uri po odmerku in odsotnost najbolj motečega simptoma (angl. most bothersome symptom, MBS; npr. fonofobija, fotofobija, slabost) dve uri po odmerku.

Rimegepant v ODT

Enkratni odmerek 75 mg rimegepanta v ODT je bil povezan z večjo učinkovitostjo kot placebo v abortivnem zdravljenju migrene (9). Dve uri po odmerku je bil bistveno večji delež bolnikov v skupini, ki je prejela rimegepant v ODT, kot v skupini, ki je prejela placebo, brez bolečin in brez MBS. Z izjemo odsotnosti slabosti in ponovitve bolečine so bili vsi sekundarni opazovani dogodki pomembno manj izraženi pri rimegepantu v ODT kot pri placebo, vključno z deleži bolnikov z olajšanjem bolečine dve uri po odmerku (59,3 proti 43,3 %; razlika v tveganju 16,1; 95-% interval zaupanja (IZ) 10,8–21,3; $p < 0,001$), sposobnostjo bolnikovega normalnega funkcioniranja dve uri po odmerku (38,1 proti 25,8 %; razlika v tveganju 12,3; 95-% IZ 7,4–17,2), odsotnostjo uporabe rešilnega zdravila v 24 urah po odmerku (85,8 proti 70,8 %; razlika v tveganju 15,0; 95-% IZ 10,7–19,3) in trajnim olajšanjem bolečine od 2 do 24 ur po odmerku (47,8 proti 27,7 %; razlika v tveganju 20,1; 95-% IZ 15,1–25,2) in 2–48 ur po odmerku (42,2 proti 25,2 %; razlika v tveganju 16,9; 95-% IZ 12,0–21,9) (9).

Rimegepant v združenih analizah posamičnih študij

Rezultati združenih *post hoc* (13, 14) analiz študij 301, 302 in 303 so bili skladni s tistimi iz posameznih preskušanj (15, 16). Rimegepant v ODT ali klasični tableti je bil povezan z večjo učinkovitostjo kot placebo pri abortivnem zdravljenju migrene, kar dokazujejo zgodnje (≤ 2 h) in dolgotrajno (2–48 h) olajšanje bolečine ter vrnitev k normalnemu funkcioniranju bolnikov (17), brez slabosti dve uri po odmerku (18) in zmanjšana uporaba rešilnih zdravil 2–24 ur po odmerku (19). Rimegepant je bil pomembno učinkovitejši od placeba ne glede na pogostnost napadov migrene (≤ 4 ali > 4 napadi na mesec) (15), anamnezo neuspešnega zdravljenja s triptani (neuspešen 1 ali ≥ 2 triptana) (13) in ne glede na to, ali so bolniki jemali sočasna preventivna zdravila proti migreni (16).

Raziskava učinkovitosti rimegepanta v resničnem življenju

V analizi resničnega življenja iz velike podatkovne baze komercialnih zahtevkov v ZDA so ugotovili povezavo med abortivnim zdravljenjem migrene z rimegepantom in zmanjšano uporabo opioidov (20). Študijsko populacijo so sestavljali bolniki z migreno, ki so prejeli ≥ 2 recepta za rimegepant in so imeli ≥ 18 mesecev anamneze zahtevkov pred začetkom zdravljenja z rimegepantom in po njem ($n = 16.639$). Izdali so jim tudi ≥ 1 recept za opioide v 9 mesecih pred uvedbo rimegepanta. Po zdravljenju z rimegepantom se je povprečni mesečni izdani miligramski ekvivalent morfina zmanjšal za 3,17 %, povprečno mesečno število predpisanih opioidov pa za 16,11 % (oba $p < 0,000001$). Poleg tega je 40,1 % bolnikov prenehalo uporabljati opioide po uvedbi rimegepanta. Podobne rezultate so opazili ne glede na uporabo triptanov med študijo (20).

Preventivno zdravljenje migrene

Učinkovitost rimegepanta v preventivnem zdravljenju migrene so ovrednotili v randomiziranem, dvojno slepem, multicentričnem, s placebom nadzorovanem preskušanju faze II/III (študija 305) (21). Preskušanje je obsegalo presejalno fazo (vključno s 4-tedenskim obdobjem opazovanja) in 12-tedensko dvojno slepo fazo zdravljenja, ki ji je sledila 52-tedenska odprta podaljšana faza (angl. open label extension, OLE). Vključeni bolniki so bili stari ≥ 18 let z več kot enoletno anamnezo migrene z ali brez avre ali kronične migrene, s pojavom migrene pred 50. letom starosti. Imeli so tudi 4–18 migrenskih napadov zmerne ali hude intenzivnosti na mesec v 3 mesecih pred presejanjem in ≥ 6 dni migrene v 4-tedenskem obdobju opazovanja. Bolniki, ki so med 12-tedensko dvojno slepo fazo zdravljenja prejeli preventivna zdravila proti migreni, so morali prejemati stabilen odmerek ≥ 3 mesece pred 4-tedenskim obdobjem opazovanja. Začetna povprečna starost bolnikov je bila 41 let in večina (83 %) bolnikov je bila žensk. Bolniki so imeli migreno z avro (40 %) ali brez nje (60 %), 23 % pa jih je imelo kronično migreno v anamnezi. Povprečno število zmernih do hudih napadov na mesec je bilo 7,8, mediana trajanja nezdravljenih napadov pa 24 ur (21).

Ob koncu 4-tedenskega obdobja opazovanja so bili bolniki randomizirani na peroralni 75-mg rimegepant ali placebo vsak drugi dan 12 tednov (21). Bolniki so uporabljali elektronski dnevnik za dokumentiranje pojava in jakosti napadov migrene. Primarni opazovani dogodek je bila sprememba povprečnega števila mesečnih dni migrene (MMD) v primerjavi s 4-tedenskim opazovalnim obdobjem v zadnjih 4 tednih faze dvojno slepega zdravljenja (9.–12. teden).

Rimegepant, ki so ga bolniki jemali vsak drugi dan, je bil učinkovitejši od placeba v preventivnem zdravljenju migrene (21). Rimegepant je bil boljši od placeba glede primarnega opazovanega dogodka. Prva dva hierarhično preskušena sekundarna opazovana cilja (tj. delež bolnikov z $\geq 50\%$ zmanjšanjem povprečnega števila zmernih ali hudih MMD med 9. in 12. tednom in spremembo povprečnega števila skupnih MMD med 1. in 12. tednom od izhodišča) sta pokazala pomembno prednost rimegepanta pred placebom.

Post hoc analiza je pokazala, da je bil rimegepant učinkovitejši od placeba v smislu deleža bolnikov z $\geq 50\%$ zmanjšanjem povprečnega števila zmernih ali hudih MMD med 9. in 12. tednom, ne glede na to, ali so bolniki v preteklosti imeli kronično migreno (21). V drugi *post hoc* analizi so večjo učinkovitost rimegepanta v primerjavi s placebom za zmanjšanje povprečja tedenskih migrenskih dni po metodi najmanjših kvadratov opazili že v prvem tednu, pri čemer se je ta korist ohranila v prvih štirih tednih dvojno slepega zdravljenja (22).

Rimegepant v dolgoročnem abortivnem in preventivnem zdravljenju migrene

Dolgoročno učinkovitost rimegepanta v abortivnem in preventivnem zdravljenju migrene so ovrednotili v odprti, multicentrični študiji varnosti (študija 201) in v 52-tedenski fazi OLE študije 305.

Študija 201 je vključevala odrasle, stare ≥ 18 let, z ≥ 1 -letno anamnezo migrene z avro ali brez nje, pojavom migrene pred 50. letom in 2–14 zmernimi ali hudimi MMD v zadnjih 3 mesecih (23, 24). V tej študiji so bolniki z 2–8 ($n = 1033$) in 9–14 ($n = 481$) MMD prejeli peroralno 75 mg rimegepanta po potrebi (do enkrat na dan) v abortivnem zdravljenju migrene 52 tednov, medtem ko so bolniki s 4–14 MMD ($n = 286$) 12 tednov prejeli 75 mg rimegepanta vsak drugi dan za preventivno zdravljenje migrene in 75 mg rimegepanta po potrebi ob nenačrtovanih dneh odmerjanja v abortivnem zdravljenju migrene (23, 24).

Faza OLE študije 305 je vključevala bolnike, ki so zaključili 12-tedensko dvojno slepo fazo zdravljenja ($n = 603$) (24). Med fazo OLE so še naprej prejeli 75 mg rimegepanta vsak drugi dan za preventivno zdravljenje migrene 52 tednov, po potrebi pa so lahko jemali tudi 75 mg rimegepanta (do enkrat na dan) ob nenačrtovanih dneh odmerjanja v abortivnem zdravljenju migrene (25).

Rimegepant je bil dolgoročno učinkovit, če so ga bolniki jemali vsak drugi dan v preventivnem zdravljenju migrene in/ali po potrebi v abortivnem zdravljenju migrene (25, 26). V *post hoc* analizi podskupin bolnikov v študiji 201 z ≥ 6 MMD na začetku ($n = 1044$) je rimegepant po potrebi zmanjšal povprečno število MMD z 10,9 na začetku na 8,9 v 52. tednu (26). V fazi OLE študije 305 je dolgotrajno preventivno in abortivno zdravljenje z rimegepantom dosledno zmanjšalo pogostost migrene v 52 tednih (25). Delež bolnikov z ≥ 50 -odstotnim zmanjšanjem povprečnega števila zmernih ali hudih MMD je znašal od 63,6 % v tednih 1–4 do 80,9 % v tednih 49–52. Podobne rezultate so opazili pri ≥ 75 -% zmanjšanju (s 44,1 % v 1.–4. tednu na 65,8 % v 49.–52. tednu) in 100-% zmanjšanju (s 25,6 % v 1.–4. tednu na 49,3 % v 49.–52. tednu) (25).

V 52 tednih je preventivno in/ali abortivno zdravljenje migrene z rimegepantom izboljšalo tudi kakovost življenja (angl. quality of life, QoL) v vprašalniku QoL, specifičnem za migreno (24, 27). Ob tem so bili zmanjšani onesposobljenost, povezana z migreno, merjena s skupnimi rezultati na lestvici za ocenjevanje onesposobljenosti zaradi migrene, kot tudi posamezni rezultati za absentizem in prezentizem (23, 28, 29).

Večina bolnikov, ki je dolgotrajno prejela rimegepant za preventivno in/ali abortivno zdravljenje migrene, je dajala prednost rimegepantu pred prejšnjimi zdravili proti migreni (30, 31). Uporaba rimegepanta je zmanjšala uporabo običajnih analgetikov in antiemetikov (18). Večina migrenikov je bila zadovoljna z zdravljenjem (30) in je doživela izboljšanje na lestvici *Clinical Global Impression of Change* (30, 31).

PRENAŠANJE RIMEGEPANTA

Profil prenašanja rimegepanta (v ODT ali konvencionalni tableti) je bil podoben kot pri placebo, če so ga dajali po potrebi v abortivnem zdravljenju migrene (6). V združeni analizi študij 301, 302 in 303 (n = 3553) je bila celotna incidenca neželenih učinkov 14,2 % pri rimegepantu in 11,7 % pri placebo (6). Večina neželenih učinkov je bila blagih ali zmernih in so izzveneli brez zdravljenja. Najpogostejša neželena učinka sta bila slabost (1,5 % pri rimegepantu proti 0,8 % pri placebo) in okužba sečil (1,1 % proti 0,6 %). Z zdravljenjem povezani neželeni učinki so se pojavili pri 6,4 % prejemnikov rimegepanta in 4,8 % prejemnikov placebo, incidenca resnih neželenih učinkov pa je bila nizka (0,2 % proti 0,2 %).

Ravni alanin aminotransferaze ali aspartat aminotransferaze, višje od zgornje meje normale, so opazili pri 2,7 % prejemnikov rimegepanta in 2,9 % prejemnikov placebo (6). Skupna analiza ni pokazala pomembnih razlik v prenašanju rimegepanta glede na starost (<40, ≥40, <65, ≥65 let), spol ali raso (6). Ugoden profil prenašanja rimegepanta v abortivnem zdravljenju migrene je bil potrjen v odprti študiji razširjenega dostopa (n = 77) (6).

Profil prenašanja rimegepanta je bil podoben kot pri placebo, če so ga migreniki prejemali vsak drugi dan v preventivnem zdravljenju migrene (6). V študiji 305 je bila skupna incidenca neželenih učinkov 36 % v obeh zdravljenih skupinah. Večina neželenih učinkov je bila blagih ali zmernih. Najpogostejši (pogostnost ≥ 2 %) neželeni učinki so bili nazofaringitis (4 % pri rimegepantu proti 2 % pri placebo), slabost (3 % proti 1 %), okužba sečil (2 % proti 2 %) in okužba zgornjih dihalnih poti (2 % proti 3 %). Z zdravljenjem povezani neželeni učinki so se pojavili pri 11 % prejemnikov rimegepanta in 9 % prejemnikov placebo, resni neželeni učinki pa pri 1 % bolnikov v obeh skupinah zdravljenja. Relativno malo bolnikov je prekinilo zdravljenje zaradi neželenih učinkov (2 % pri rimegepantu proti 1 % pri placebo). Ravni ALT ali AST, ki so presegle trikratnik zgornje meje normale, so opazili pri 1 % bolnikov v obeh skupinah zdravljenja (6).

Pri bolnikih, ki so prejemali rimegepant, so poročali o preobčutljivostnih reakcijah (vključno z dispnejo in izpuščajem) (4). Reakcije se lahko pojavijo nekaj dni po uporabi, poročali pa so tudi o zapozneli resni preobčutljivosti. V kliničnih preskušanjih so preobčutljivostne reakcije opazili pri <1 % prejemnikov rimegepanta. Rimegepant je kontraindiciran pri bolnikih z anamnezo preobčutljivosti na rimegepant ali katero koli njegovo sestavino. Če se pojavijo preobčutljivostne reakcije, je treba zdravljenje z rimegepantom prekiniti in uvesti ustrezno terapijo (4).

Dolgoročna varnost in prenašanje rimegepanta

Rimegepant, ki so ga bolniki jemali vsak drugi dan v preventivnem zdravljenju migrene in/ali po potrebi v abortivnem zdravljenju migrene, so na splošno

dobro prenašali v študiji 201 (6) in v fazi OLE študije 305 (6). Dolgoročno je bil varnostni profil rimegepanta skladen s tistim, opaženim v prejšnjih kliničnih preskušanjih, in niso bili ugotovljeni nobeni znaki hepatotoksičnosti (6).

Analize podskupin študije 201 so pokazale, da je bil rimegepant varen in da so ga bolniki dobro prenašali v dolgotrajnem preventivnem in/ali abortivnem zdravljenju migrene, tudi pri tistih z anamnezo neuspešnega zdravljenja z enim triptanom (n = 546) ali ≥ 2 triptanoma (n = 246) (6), pogostimi migrenami (≥ 15 dni na mesec; n = 246) (6), sočasno uporabo preventivnih zdravil proti migreni (n = 243) (6), anamnezo depresije (n = 426) ali anksioznosti (n = 417) (6), sočasno uporabo selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (n = 181) ali drugih antidepresivov (n = 195) (6) in dejavniki tveganja za srčno-žilne bolezni (n = 735) (32).

ODMERJANJE IN APLIKACIJA RIMEGEPANTA

Rimegepant je registriran za abortivno zdravljenje migrene brez avre ali z njo pri odraslih, ki jim ga po trenutno veljavnih pravilih ZZS lahko predpišemo le v primeru neučinkovitosti ali neprenašanja protibolečinskih zdravil in triptanov (33). Rimegepant je registriran za preventivno zdravljenje epizodne migrene pri odraslih, ki imajo najmanj štiri migrenske dni na mesec, a le pri neučinkovitosti ali neprenašanju vsaj dveh profilaktičnih zdravil ali če je uporaba drugih profilaktičnih terapij kontraindicirana zaradi komorbidnosti (33). Rimegepant ni indiciran za preventivno zdravljenje kronične migrene (6). Rimegepant lahko predpisujejo tudi zdravniki družinske medicine (33).

Priporočen odmerek za abortivno zdravljenje je 75 mg rimegepanta v ODT po potrebi, največ enkrat dnevno (6). Največji dnevni odmerek rimegepanta je 75 mg. Priporočen odmerek rimegepanta v preventivnem zdravljenju migrene je 75 mg vsak drugi dan (6). Če bolniki na dan, ko vzamejo preventivni odmerek rimegepanta, doživijo migrenski napad, drugega odmerka rimegepanta z namenom prekinitve napada ne smejo zaužiti, ampak morajo izbrati drugo rešilno zdravilo. Rimegepant je dostopen v ODT, ki se raztopi v slini v ustih, pri čemer za njegovo zaužitje ni potrebna dodatna tekočina.

Posebne skupine bolnikov (povzeto po (8))

Učinkovitost in varnost rimegepanta pri pediatričnih bolnikih nista bili preučevani (4). Podatki o uporabi rimegepanta pri nosečnicah so omejeni. Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi rimegepanta bolje izogibati. V enocentrični študiji pri 12 doječih ženskah, ki so bile zdravljene z enkratnim odmerkom rimegepanta 75 mg, so ugotavljali minimalne koncentracije rimegepanta v mleku. Relativni odstotni delež materinega odmerka, za katerega so ocenili, da je dosegel dojenčka, je manj kot 1 %. Pretehtati je treba razvojne in zdravstvene koristi dojenja z materino klinično

potrebo po rimegepantu in vsemi možnimi neželenimi učinki na dojenega otroka zaradi rimegepanta ali materine osnovne bolezni. Študije na živalih niso pokazale klinično pomembnega vpliva na plodnost samcev in samic. Rimegepant nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

MESTO RIMEGEPANTA V KLINIČNI PRAKSI

Zdravila za dvojno uporabo, ki so učinkovita tako v abortivnem kot preventivnem zdravljenju, lahko predstavljajo nov pristop k obvladovanju migrene (34). Tak integriran pristop lahko pomaga pri doseganju ciljev, ki so skupni abortivnemu zdravljenju in preprečevanju migrene (21). Antagonist receptorjev CGRP rimegepant je prva dvojna farmakoterapija, ki je indicirana za abortivno in preventivno zdravljenje migrene (35). V ključnih preskušanih faze III je rimegepant olajšal bolečino in moteče simptome, če so ga bolniki jemali po potrebi v abortivnem zdravljenju migrene. Rimegepant v ODT omogoča izboljšano absorpcijo in krajši čas do doseganja najvišjih koncentracij, kar lahko prispeva k zgodnjemu začetku delovanja (9). Relativno dolg razpolovni čas rimegepanta lahko prispeva k njegovim trajnim učinkom do 48 ur po odmerku (9). Poleg tega je priročnost hitro raztopljene tablete, ki jo je mogoče vzeti brez tekočine, še posebej koristna za bolnike, ki doživljajo slabost in bruhanje ob migrenskih napadih. Rimegepant je prav tako zmanjšal pogostnost migrenskih napadov pri jemanju vsak drugi dan v preventivnem zdravljenju migrene. Začetek preventivnega delovanja so opazili že zgodaj, znotraj prvih štirih tednov zdravljenja (21). Dejansko je približno polovica vseh prejemnikov rimegepanta dosegla ≥ 50 -odstotno zmanjšanje MMD, kar je na splošno znotraj razpona 50-odstotnih stopenj odziva, opaženih pri anti-CGRP monoklonskih protitelesih (MPT) (36). Koristni učinki rimegepanta so se ohranili dolgoročno. Rimegepant je bil povezan tudi z izboljšanjem kakovosti življenja v primerjavi s placebom. Rimegepant so bolniki na splošno dobro prenašali tako v abortivnem kot preventivnem zdravljenju. Večina neželenih učinkov je bila blagih do zmernih. Rimegepant so migreniki tudi dolgoročno na splošno dobro prenašali, varnostni profil pa je bil skladen s tistim iz prejšnjih kliničnih preskušanj (6).

Doslej ni nobena študija neposredno primerjala učinkovitosti in prenašanja rimegepanta z drugimi zdravili za zdravljenje migrene. Nekateri sistematični pregledi in/ali mrežne metaanalize so pokazale nekaj razlik v učinkovitosti in/ali prenašanju med rimegepantom in drugimi zdravili za migreno, vključno z ubrogepantom in lasmiditanom za abortivno zdravljenje migrene (37, 38, 39, 40) ter atogepantom in anti-CGRP MPT za preventivno zdravljenje migrene (6). V drugih analizah je bil rimegepant na splošno manj učinkovit kot triptani z ugodnejšim profilom prenašanja (40). Razlike v učinkovitosti gre morda iskati tudi v dejstvu, da so lahko v registracijskih študijah rimegepanta bolniki zdravilo vzeli šele takrat, ko je bila jakost bolečine vsaj zmerna. Znano pa je, da

je učinkovitost abortivnega zdravljenja migrene zelo odvisna od časa zaužitja zdravila – zgodnejše zaužitje je učinkovitejše.

Rezultate takih posrednih primerjav je treba zato obravnavati previdno. Prihodnje neposredne primerjalne študije so upravičene za jasno opredelitev vloge rimegepanta glede na druga zdravila za migreno (6). Glede na visoke stroške, povezane z novimi razredi zdravil proti migreni (41), bi bile zanimive tudi zanesljive analize stroškovne učinkovitosti rimegepanta. Menijo, da je rimegepant stroškovno učinkovitejši od lasmiditana, ko so triptani kontraindicirani ali jih ni mogoče uporabiti zaradi intolerance in/ali pomanjkanja učinkovitosti (6).

Glede na to, da imamo odslej v klinični praksi na voljo dva načina CGRP antagonizma, se upravičeno postavlja vprašanje morebitnega sočasnega zdravljenja z obema tipoma zdravil, in sicer z gepanti v abortivnem in preventivnem zdravljenju in anti-CGRP MPT v preventivnem zdravljenju migrene. Zdi se, da je lahko takšno zdravljenje varno in učinkovito pri refraktarni migreni, a objavljenih randomiziranih študij o tem še ni, jih pa je mogoče pričakovati v prihodnosti (42).

SKLEP

Rimegepant predstavlja novo paradigmo v farmakoterapiji migrene, saj je prvo zdravilo iz skupine gepantov, na voljo v Sloveniji, ki ga lahko uporabimo v abortivnem in preventivnem zdravljenju migrene. Rimegepant v ODT ima pomembne prednosti pred konvencionalno tableto zaradi hitrejšee absorpcije in nastopa terapevtskega učinka. Njegove redne uporabe (vsak drugi dan v preventivne namene) ne povezujemo z nastankom glavobola zaradi čezmerne rabe zdravil. Prednost rimegepanta pred triptani je v boljšem varnostnem profilu, zlasti pri bolnikih s sočasnimi srčno-žilnimi oz. možganskožilnimi boleznimi. Kaže, da je lahko rimegepant učinkovit tudi pri bolnikih z anamnezo neučinkovitosti triptanov. Mesto rimegepanta je zlasti v kratkotrajnejših profilaksah in abortivnem zdravljenju pri bolnikih, ki imajo kontraindikacije ali ne prenašajo triptanov. Prihod rimegepanta v klinično prakso predstavlja pomemben korak k po meri prilagojeni obravnavi migrene.

LITERATURA

1. Ailani J, Burch RC, Robbins MS. *The American Headache Society consensus statement: update on integrating new migraine treatments into clinical practice. Headache. 2021; 61(7): 1021–39.*
2. Dodick DW, Shewale AS, Lipton RB, et al. *Migraine patients with cardiovascular disease and contraindications: an analysis of real-world claims data. J Prim Care Community Health. 2020.*
3. de Vries T, Villalón CM, MaassenVanDenBrink A. *Pharmacological treatment of migraine: CGRP and 5-HT beyond the triptans. Pharmacol Ther. 2020; 211: 107528.*

4. European Medicines Agency. VYDURA 75 mg oral lyophilisate: EU summary of product characteristics. 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vydura>. Dostop 10 Feb 2024.
5. Pan KS, Siow A, Hay DL, et al. Antagonism of CGRP signaling by rimegepant at two receptors. *Front Pharmacol.* 2020; 11: 1240.
6. Blair HA. Rimegepant: A Review in the Acute Treatment and Preventive Treatment of Migraine. *CNS Drugs.* 2023; 37(3): 255–65.
7. Croop R, Ivans A, Anderson MS, et al. A phase 1 randomized study of hemodynamic effects and pharmacokinetic interactions during concomitant use of rimegepant and sumatriptan in healthy adults. *Cephalalgia Rep.* 2021; 4: 1–10.
8. European Medicines Agency. VYDURA 75 mg peroralni liofilizat: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, 2022. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221209157946/anx_157946_sl.pdf. Dostop 10 Feb 2024.
9. 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.
10. Lipton RB, Conway CM, Stock EG, et al. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant 75 mg, an oral CGRP receptor antagonist, for the acute treatment of migraine: results from a double-blind, randomized, placebo-controlled trial, study 301 [abstract no. PS123LB plus poster] *Headache.* 2018; 58(8): 1336–7.
11. Lipton RB, Croop R, Stock EG, et al. Rimegepant, an oral calcitonin gene-related peptide receptor antagonist, for migraine. *N Engl J Med.* 2019; 381(2): 142–9.
12. Yu S, Kim B-K, McGrath D, et al. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant 75 mg orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: results from a phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled trial in adults from China and Korea [abstract no. LB-P-20 plus poster]. In: *The American Headache Society's Annual Scientific Meeting.* 2022.
13. Jensen C, Lipton R, Blumenfeld A, et al. Rimegepant for the acute treatment of migraine in patients with a history of triptan treatment failure: pooled results from 3 phase 3 clinical trials [abstract no. 4914]. *Neurology.* 2021; 96(15 Suppl.).
14. McAllister P, Berman G, Kudrow D, et al. Rimegepant 75 mg demonstrates superiority to placebo on nausea freedom: results from a post hoc pooled analysis of 3 phase 3 trials in the acute treatment of migraine [abstract no. 2402]. *Neurology.* 2020; 94(15 Suppl.).
15. Levin M, Buse D, Blumenfeld A, et al. Rimegepant 75 mg is effective for the acute treatment of migraine regardless of attack frequency: results from 3 phase 3 trials [abstract no. 1212]. *Neurology.* 2020; 94(15 Suppl.).
16. Pavlovic J, Dodick D, Newman L, et al. Rimegepant is effective for the acute treatment of migraine in subjects taking concurrent preventive medication: results from 3 phase 3 trials [abstract no. 2091]. *Neurology.* 2020; 94(15 Suppl.).
17. Pavlovic J, Dodick D, Friedman D, et al. Rimegepant 75 mg provides early and sustained relief of migraine with a single dose: results from 3 phase 3 clinical trials [abstract no. 2366]. *Neurology.* 2020; 94(15 Suppl.).
18. Kudrow D, Mullin K, Berman G, et al. Long-term use of rimegepant 75 mg for the acute treatment of migraine reduces use of analgesics and antiemetics [abstract no. 5072 plus poster]. *Neurology.* 2021; 96(15 Suppl.).
19. Smith T, McAllister P, Berman G, et al. Low rates of rescue medication usage in subjects treated with a single dose of rimegepant 75 mg for the acute treatment of migraine: results from 3 phase 3 clinical trials [abstract no. 2342 plus poster]. *Neurology.* 2021; 96(15 Suppl.).
20. Mohajer A, Scripture J, Harris L, et al. Decreased opioid use in migraine patients following rimegepant initiation: a real-world analysis [abstract no. POSC170 plus poster] *Value Health.* 2022; 25(Suppl. 1): S134.

21. 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.
22. Lipton RB, Croop R, Jensen CM, et al. Rapid decrease in migraine days with rimegepant: results from a post hoc analysis of a phase 2/3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [abstract no. P148 plus poster] *Headache*. 2021; 61(Suppl. 1): 138–9.
23. Jensen C, Thiry A, Kim E, et al. Acute treatment with oral rimegepant 75 mg reduces migraine-related disability in adults with and without a history of triptan treatment failure: results from a one-year, open-label safety study [abstract no. P2-2.002 plus poster 873]. *Neurology*. 2022; 98(18 Suppl.).
24. Johnston KM, L'Italien G, Popoff E, et al. Mapping migraine-specific quality of life to health state utilities in patients receiving rimegepant. *Adv Ther*. 2021; 38(10): 5209–20.
25. Ailani J, Kudrow D, Smith TR, et al. Effects of rimegepant 75 mg on monthly migraine days: a 52-week, open-label extension study [abstract no. P-162] *Headache*. 2022; 62(Suppl. 1): 139–40.
26. Johnston K, Harris L, Powell L, et al. Monthly migraine days, tablet utilization, and quality of life associated with rimegepant: post hoc results from an open label safety study (BHV3000-201) *J Headache Pain*. 2022; 23: 10.
27. Pavlovic JM, Turner IM, Winner P, et al. Long-term preventive and acute treatment of migraine with rimegepant improves health related quality of life [abstract no. P-128] *Headache*. 2022; 62(Suppl. 1): 112–3.
28. L'Italien G, Popoff E, Harris L, et al. Acute treatment with rimegepant 75 mg confers clinically relevant improvement in lost time (days) due to migraine: results from a 1-year, open-label safety study (bhv3000-201) [abstract no. 4945 plus poster]. *Neurology*. 2021; 96(15 Suppl.).
29. Lipton RB, McAllister P, Turner IM, et al. Effect of long-term preventive treatment with oral rimegepant 75 mg on migraine-related disability: a 52-week, open-label extension study [abstract no. P158] *Headache*. 2022; 62(Suppl. 1): 136–7.
30. Mullin K, Pavlovic JM, Hutchinson S, et al. Medication preference, satisfaction, and clinical improvement among adults receiving long-term treatment with rimegepant for migraine [abstract no. P-130] *Headache*. 2022; 62(Suppl. 1): 114.
31. Turner IM, Pavlovic JM, Lipton RB, et al. Preference for rimegepant and improved clinical global impression of change among adults with a history of triptan treatment failure: results from a long-term open-label safety study [abstract no. P147] *Headache*. 2021; 61(Suppl. 1): 137–8.
32. Hutchinson S, Schim J, Lipton R, et al. Oral rimegepant 75 mg is safe and well tolerated in adults with migraine and cardiovascular risk factors: results of a multicenter, long-term, open-label safety study [abstract no. 1995 plus poster]. *Neurology*. 2021; 96(15 Suppl.).
33. VYDURA 75 mg: ZZZS, Spremembe list zdravil in živil. Dostop 10 Feb 2024.
34. Johnson B, Freitag FG. New approaches to shifting the migraine treatment paradigm. *Front Pain Res (Lausanne)*. 2022; 3:873179.
35. Negro A, Martelletti P. Rimegepant for the treatment of migraine. *Drugs Today (Barc)*. 2020; 56(12):769–80.
36. Edvinsson L. Oral rimegepant for migraine prevention. *Lancet*. 2021; 397(10268): 4–5.
37. Johnston K, Popoff E, Deighton A, et al. Comparative efficacy and safety of rimegepant, ubrogepant, and lasmiditan for acute treatment of migraine: a network meta-analysis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2022; 22(1): 155–66.
38. Polavieja P, Belger M, Venkata SK, et al. Relative efficacy of lasmiditan versus rimegepant and ubrogepant as acute treatments for migraine: network meta-analysis findings. *J Headache Pain*. 2022; 23(76): 1–14.

39. Singh A, Gupta D, Singh A. *Ditans vs gepants: a systematic review and indirect network meta-analysis for comparative analysis of efficacy and safety. Neurol India. 2021; 69(Suppl. 1): S43–50.*
40. Yang CP, Liang CS, Chang CM, et al. *Comparison of new pharmacologic agents with triptans for treatment of migraine: a systematic review and meta-analysis. JAMA Netw Open. 2021; 4(10): e2128544.*
41. Martelletti P, Luciani M, Spuntarelli V, et al. *Deprescribing in migraine. Expert Opin Drug Saf. 2021; 20(6): 623–5.*
42. Shah T, Bedrin K, Tinsley A. *Calcitonin gene relating peptide inhibitors in combination for migraine treatment: A mini-review. Front Pain Res (Lausanne). 2023; 4: 1130239.*



asist. dr.

MATIJA ZUPAN

dr. med., spec. nevrologije

Asist. dr. Matija Zupan, dr. med., spec. nevrolog, zaposlen na UKC Ljubljana, Nevrološka klinika, Klinični oddelek za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo. Ukvarja se z možganskožilnimi boleznimi, nevrosonologijo in glavoboli, prvenstveno z migreno. Je konzultant nacionalne mreže TeleKap od njenega začetka leta 2014. V raziskavah je študiral možganskožilno reaktivnost pri levkoaraiiozi in vpliv CGRP na možgansko žilje pri migreni.



NOVO PREVENTIVNO ZDRAVLJENJE ZA BOLNIKE Z NENADZOROVANIMI MIGRENAMI: MOČNA, HITRA IN TRAJNA UČINKOVITOST Z EPTINEZUMABOM

NEW PREVENTIVE TREATMENT FOR PATIENTS WITH UNCONTROLLED MIGRAINES: STRONG, RAPID AND SUSTAINED EFFICACY WITH EPTINEZUMAB

Bojana Žvan

POVZETEK

Migrena je pogosta nevrološka motnja, ki prizadene približno eno milijardo ljudi po vsem svetu, predvsem žensk. Glede na študijo Globalnega bremena bolezni iz leta 2016 je migrena drugi najpogostejši vzrok invalidnosti in predstavlja večjo invalidnost kot vse druge nevrološke motnje skupaj. Napredek pri razumevanju patogeneze migrene je omogočila

identifikacija molekul, ki sodelujejo pri nastanku migrenskega napada. Ta napredek je olajšal razvoj mehanizmov za zdravljenje migrene. Monoklonska protitelesa (mPt) proti peptidu, povezanem z genom za kalcitonin (CGRP), so nedavno spremenila paradigmo preventivnega zdravljenja migrene. Trenutno je Evropska agencija za zdravila odobrila štiri mPt proti CGRP, ki so vsa registrirana tudi v Sloveniji. Tri od njih se aplicirajo subkutano enkrat mesečno ali enkrat na tri mesece, eno pa intravensko vsake tri mesece. Monoklonska protitelesa proti CGRP so se v preventivi migrene izkazala za učinkovita in varna ne samo v velikih multicentričnih randomiziranih študijah, temveč tudi iz podatkov iz realnega življenja. Eptinezumab je zadnje mPt, ki so ga registrirali v Sloveniji konec decembra 2023. Z zdravilom v klinični praksi v Sloveniji še nimamo veliko izkušenj, imamo pa podatke na osnovi velikih randomiziranih kliničnih študij in klinične prakse iz tujine, kjer se je eptinezumab z močno, hitro in trajno učinkovitostjo še posebej izkazal pri bolnikih z nenadzorovanimi migrenami.

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

ABSTRACT

Migraine is a common neurological disorder that affects approximately 1 billion people worldwide, predominantly females. According to the 2016 Global Burden of Disease Study, migraine is the second leading cause of disability and accounts for more disability than all other neurologic disorders combined. Advances in understanding migraine pathogenesis, including the identification of molecules involved in initiating an attack, have paved the way for developing targeted treatments for migraines. Monoclonal antibodies (mAbs) against calcitonin gene-related peptide (CGRP) have recently changed

the paradigm of preventive migraine treatment. Currently, the European Drug Agency has approved four mAbs anti-CGRP, all of which are also registered in Slovenia. Three of them are administered subcutaneously once per month or once every three months, and one is administered intravenously every three months. Monoclonal antibodies against CGRP have been shown to be effective and safe in the prevention of migraine not only in large multicenter randomized studies, but also from real-life data. Eptinezumab, the latest mAb, was registered in Slovenia at the end of December 2023. We do not yet have much experience with the drug in clinical practice in Slovenia, but we do have data based on large randomized clinical studies and clinical practice from abroad, where eptinezumab has demonstrated a strong, rapid and sustained effectiveness, especially in patients with uncontrolled migraines.

Keywords: chronic migraine, episodic migraine, eptinezumb, monoclonal antibodies against CGRP.

UVOD

Migrena je praviloma kronična bolezen, ki spremlja večino bolnikov vse življenje, stopnja onesposobljenosti pa se spreminja glede na pojavljanje migrenskih epizod in medepizodnega bremena. Poslabšanje migrene in s tem večja obremenitev za bolnike sta praviloma nenapovedljivi. Odvisni sta od zunanjih dejavnikov in sprememb v telesu ali obojega.

Migreno opredeljujejo različne kombinacije simptomov, vključno z zmernim do hudim pulzirajočim glavobolom, fotofobijo, fonofobijo in slabostjo, glavnim vzrokom bremena boleznij v svetu (1, 2). Napadi migrene so pogosto onesposablajoči in škodljivo vplivajo na telesno in čustveno delovanje bolnika, onemogočajo vključevanje v vsakodnevne dejavnosti in zmanjšujejo kakovost življenja, kar se pojavlja tako v časa napada kot tudi v prostem intervalu med njimi (3, 4). Onesposobljenost zaradi migrene lahko povzroča odsotnost z dela (absentizem) in zmanjšano produktivnost med delom (prezentizem), pri čemer oboje prispeva k znatnemu finančnemu bremenu za bolnike, delodajalce in družbo (3, 5). Večja pogostnost glavobolnih dni kot so pri pogosti epizodni migreni je povezana z večjo izgubo produktivnega časa in s tem povečano verjetnostjo brezposelnosti (5).

Pogosta epizodna migrena in kronična migrena sta namreč povezani z večjo invalidnostjo in večjim vplivom na bolnike kot nizkofrekvenčna. Prehod v kronično migreno močno poveča obremenitev bolnikov (6), saj poveča akutno in interiktalno alodinijo, zmanjša prag bolečine, povzroči spremembe homeostaze železa v periakveduktni sivi snovi (PAS), poveča interiktalno aktivnost v ponsu, povzroči prekomerno osnovno kortikalno hiperekscitabilnost in spremembe pri predelavi bolečine poveča ter zapuščata dolgotrajno razširjenost in invalidnost (7). Migrena je torej najpogostejši onesposabljaajoč glavobol, ki je

bil leta 2016 kot vzrok starostno standardizirane invalidnosti po vsem svetu uvrščen na drugo mesto (8).

Onesposobljenost zaradi migrene je odvisna od spremembe življenjskega sloga in učinka zdravljenja, zato je izbira pravega zdravila za akutno in preventivno zdravljenje, klinično spremljanje bolnikov, stalno prilagajanje zdravljenja glede na intenzivnost težav in stopnjo onesposobljenosti izrednega pomena. Razumevanje patofiziologije migrene je v zadnjih letih vplivalo na skokovit razvoj novih zdravil. Danes je, zlasti za preventivno zdravljenje, na voljo velikemu številu oseb z migreno, vendar ga žal premalokrat svetujemo. Preventivno zdravljenje migrene priporočamo bolnikom, ki imajo migreno vsaj dva dneva na mesec, kadar čezmerno uporabljajo zdravila in/ali kadar se njihova kakovost življenja poslabša (9). Pri uvajanju preventivnega zdravljenja z zdravili zaradi zahtev Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS) še vedno uporabljamo klasična preventivna zdravila, ki so bila v osnovi namenjena drugim indikacijam. Še vedno velja, da morata biti vsaj dve zdravljenji s klasičnimi zdravili neučinkoviti, preden lahko uvedemo nova biološka zdravila. Žal klasična zdravila povzročajo veliko neželenih učinkov, zato jih osebe z migreno ne želijo jemati oziroma jih hitro ukinejo. Mednje sodijo zaviralci receptorjev β , antikonvulzivi, triciklični antidepressivi, modulatorji kalcijevih kanalčkov in OnabotulinumtoxinA, ki je namenjen le zdravljenju kronične migrene (10).

V zadnjih letih so povzročila revolucijo v preventivnem zdravljenju migrene monoklonska protitelesa (mPt) proti peptidu, povezanem z genom za kalcitonin (CGRP), to so galkanezumab, fremanezumab, eptinezumab in erenumab.

Monoklonska protitelesa proti CGRP

Peptidna monoklonska protitelesa proti CGRP mPt so nedavno spremenila paradigmo preventivnega zdravljenja migrene. Trenutno je Evropska agencija za zdravila odobrila štiri mPt proti CGRP, ki so vsa registrirana tudi v Sloveniji. Tri od njih se aplicirajo subkutano enkrat mesečno ali enkrat na tri mesece, eno pa intravensko vsake tri mesece. Vsa štiri mPt uporabljamo tako za epizodno kot kronično migreno. Erenumab je usmerjen proti receptorju CGRP (9), preostala tri mPt galcanezumab (11), fremanezumab (12) in eptinezumab (13) pa proti njegovemu ligandu (tabela 2). Nova preventivna zdravila proti migreni imajo prednosti pred klasičnimi zdravili, kot so primernejši način odmerjanja, mehanizmi delovanja, so specifična za migreno ter imajo ugodnejši profil učinkovitosti, varnosti in prenašanja (14).

Tabela 2. Nova zdravila za preventivno zdravljenje migrene (11–15).

Zdravilo	Indikacija	Odmerjanje	Stopnja prekinitve, *%	Reakcija na mestu injekcije, *%	Konstipacija, *%	Incidenca NU, *% (15)
Erenumab (receptor) (11)	EM in KM	s. c. injekcija 70 mg ali 140 mg mesečno	1,3	4,5–5,6	1,3–3,2	2,0–8,0
Galkanezumab (ligand) (12)	EM in KM	s. c. injekcija 240 mg polnitveni odmerek, nato 120 mg mesečno	1,8	10,6–30,3	0,7–1,8	3,0–12,0
Fremanezumab (ligand) (13)	EM in KM	s. c. injekcija 225 mg mesečno ali 675 mg četrtletno	1,7	43,0–45,0	< 1,0	0,3–2,0
Eptinezumab (ligand) (14)	EM in KM	i. v. infuzija 100 mg ali 300 mg četrtletno	1,9	< 2,0	0,7–1,2	16,0–18,0

EM – epizodna migrena; KM – kronična migrena; i. v. – intravensko; s. c. – subkutano; NU – neželeni učinki. *Neposredne primerjave med predstavljenimi podatki niso možne.

Monoklonska protitelesa proti CGRP so se v preventivi migrene izkazala za učinkovita in varna ne samo v velikih multicentričnih randomiziranih študijah (9–13), temveč tudi v vsakdanji klinični praksi v realnem življenju (16).

Tudi zato Evropska zveza za glavobol (EHF – European Headache Federation) že priporoča mPt proti CGRP za možnost prve izbire zdravila v preprečevanju migrene, poleg tega pa lahko bolnik nadaljuje z zdravljenjem, dokler je potrebno (17).

Cilj zgodnjega posredovanja in hitrega preventivnega zdravljenja migrene je zmanjšati pogostost, trajanje ali resnost napadov in preprečiti prehod v kronično migreno. S tem zmanjšamo invalidnost, število migrenskih dni in dni z glavoboli, intenzivnost simptomov, kot so bolečina in drugi migrenski simptomi, trajanje napadov in akutno uporabo zdravil na eni strani, medtem ko na drugi izboljšamo odgovor na akutno zdravljenje, funkcionalno sposobnost, kakovost življenja in pacientov občutek osebne sodelovanja pri vodenju migrene (18).

EPTINEZUMAB

Eptinezumab je zadnje mPt, ki so ga registrirali v Sloveniji, in sicer konec decembra 2023. Z zdravilom v klinični praksi še nimamo veliko izkušenj, imamo pa podatke iz tujine.

Preventivno zdravljenje lahko pomaga pri preprečevanju prehoda v kronično migreno (KM), vendar bolniki slabo upoštevajo jemanje klasičnih oralnih zdravil. Za preprečitev prehoda v kronično migreno in glavobola zaradi čezmerne rabe zdravil (GČZ) so potrebna učinkovitejša zdravila in boljše strategije (19).

Znano je, da kar 80 % oseb z migreno prekine preventivno zdravljenje v enem letu (19). Najpogostejši razlogi za prekinitev preventivnega peroralnega jemanja zdravil so neučinkovitost in neželeni učinki (20), zato je potrebno po meri prilagojeno zdravljenje bolnikov z migreno že, ko je migrena še v epizodni fazi (19).

Kljub novemu preventivnemu zdravljenju ostajata zmanjšanje števila mesečnih migrenskih dni (MMD) in stopnja odziva zmerna. Na subkutano zdravljenje s proti-CGRP mPt se ustrezno odzove manj kot polovica bolnikov s KM. Za subkutana mPt ni podatkov o učinkovitosti pri bolnikih z GČZ z začetkom delovanja znotraj enega tedna.

Intravensko dajanje eptinezumaba vsakih 12 tednov v do štirih odmerkih 100 in 300 mg pri odraslih z epizodno migreno (EM) je bilo v randomizirani dvojno slepi s placebom nadzorovani študiji v tretji fazi (PROMISE-1) povezano z zgodnjimi in trajnimi učinki preprečevanja migrene in ugodnim varnostnim profilom (21, 22). Pri bolnikih z EM, zdravljenih z eptinezumabom, je približno 70 % bolnikov imelo $\geq 50\%$ odziv na migreno v \geq šestih mesecih študije, ≥ 20 % bolnikov pa je imelo $\geq 50\%$ odziv na migreno v vseh 12 mesecih študije (22). Pri teh bolnikih so opazili tudi večje zmanjšanje uporabe zdravil za akutni glavobol, zlasti v podskupini z višjo izhodiščno uporabo, ≥ 10 dni mesečno (22).

V tretji fazi študije PROMISE-2 pri bolnikih s KM je bil eptinezumab v odmerkih 100 in 300 mg povezan s pomembnim zmanjšanjem MMD od dneva po intravenskem dajanju do 12. tedna, bolniki so ga dobro prenašali, poleg tega pa je pokazal sprejemljiv varnostni profil (23). Bolniki s KM, zdravljeni z eptinezumabom, so v 1.–4. tednu in 1.–12. tednu verjetneje dosegli $\geq 75\%$ in $\geq 50\%$ dober migrenski odziv v primerjavi s placebom. Povprečen dnevni odstotek migrene pri bolnikih s KM je bil nižji v vsaki skupini z eptinezumabom v primerjavi s placebom med 1. in 4. tednom (23). Znižanja MMD v 4-tedenskih intervalih so se na splošno ohranila v 24-tedenskem obdobju, oba odmerka eptinezumaba pa sta izkazala večja znižanja kot placebo (24). Med drugim intervalom odmerjanja se je odstotek bolnikov, ki so imeli 100-odstotni odziv za ≥ 4 tedne, povečal z intervala odmerjanja 1 na 17,8 % (100 mg) in 20,8 % (300 mg) (24). V 12. tednu je več kot polovica bolnikov z eptinezumabom poročala, da se je njihov najbolj moteč simptom (NMS) precej ali zelo izboljšal, rezultati pa so bili podobni v 24. tednu (24).

Eptinezumab je pomembno zmanjšal število MMD v primerjavi s placebom tudi pri bolnikih z GČZ, tako kot pri bolnikih s KM (25). Zmanjšanje migren so opazili že pri 1. infuziji zdravila, kar se je ohranilo v prvih 7 dneh in v prvih 4 tednih zdravljenja (25). 72,7 % bolnikov z odmerkom 100 mg eptinezumaba in 69,1 % z odmerkom 300 mg v ≥ 6 mesecih zdravljenja ni več doseglo diagnostičnih meril za KM (v primerjavi s 54,5 % bolnikov s placebom) (25). 50,5 % bolnikov z odmerkom 100 mg eptinezumaba in 49,5 % z odmerkom 300 mg je vseh šest mesecev študije jemalo zdravila za akutni glavobol pod diagnostičnim pragom za GČZ (v primerjavi s 27,1 % bolnikov v skupini s placebom) (25). Tudi

stopnje odzivov na migreno $\geq 50\%$ in $\geq 75\%$ v 24 tednih so bile v skupini z eptinezumabom višje pri bolnikih s KM in GČZ v primerjavi s placebom (25). V 24 tednih zdravljenja z eptinezumabom se je zmanjšala uporaba akutnih protimigrenskih zdravil pri bolnikih z diagnozo KM in GČZ (26). Več kot ena četrтина (29%) bolnikov, zdravljenih z eptinezumabom, ni dosegla diagnostičnih pragov niti za KM niti za GČZ v celotnem obdobju zdravljenja.

V tretji fazi študije RELIEF je zdravljenje z intravenskim eptinezumabom 100 mg v primerjavi s placebom pri 480 bolnikih, ki so bili primerni za preventivno zdravljenje migrene in so imeli zmerne do hude migrenske napade, skrajšalo čas do olajšanja glavobola in prenehanja migrenskih simptomov, podaljšalo čas do naslednje migrene in dolgotrajno prekinilo glavobol (27).

V tretji fazi študije PREVAIL, kjer so pri 128 odraslih s KM ocenjevali učinek eptinezumaba v odmerku 300 mg, so se v dveh letih pokazali ugoden varnostni profil eptinezumaba, omejena dolgoročna imunogenost, zgodnje in trajno zmanjšanje bremena, povezanega z migreno, in izboljšanje kakovosti življenja (28).

Na osnovi kliničnih študij o eptinezumabu sklepamo, da je zdravilo učinkovito za preventivno zdravljenje tako EM in KM kot GČZ. Način aplikacije zdravila lahko predstavlja prednost zlasti pri bolnikih s pogosto EM, KM in GČZ. Eptinezumab se je v primerjavi z drugimi mPt z močno, hitro in trajno učinkovitostjo še posebej izkazal pri bolnikih z nenadzorovanimi migrenami.

SKLEPNE MISLI

Naše razumevanje mehanizmov ozadja migrene se je razvilo šele v zadnjem desetletju z novimi spoznanji o patogenezi migrene in razvoju mehanizmov, na katerih temeljijo nova zdravljenja. Med njimi so štiri monoklonska protitelesa za injiciranje, ki ciljajo na CGRP ali njegov receptor (eptinezumab, erenumab, fremanezumab in galcanezumab). Za vsa zdravila je učinkovitost dokazana v randomiziranih študijah za preventivno zdravljenje tako za EM kot KM. Kljub temu negotovosti glede migrenskih mehanizmov in zdravil ostajajo. Negotovosti vključujejo natančen izvor migrenske bolečine, mehanizme, na katerih temeljijo paroksizmalna narava in značilnosti migrene, ter natančno mesto in način delovanja posameznih zdravil za migreno, zato so potrebne raziskave iskanja novih tarč za razvoj zdravil proti migreni in odkrivanje biomarkerjev, ki bi lahko napovedali, kateri bolniki bodo pokazali ugoden odziv na posamezno tarčno terapijo (29).

LITERATURA

1. *Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia.* 2018; 38: 1–211.
2. *Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet.* 2018; 392: 1859–922.
3. *Lantéri-Minet M, Duru G, Mudge M, et al. Quality of life impairment, disability and economic burden associated with chronic daily headache, focusing on chronic migraine with or without medication overuse: a systematic review. Cephalalgia.* 2011; 31(7): 837–50.
4. *Schwedt TJ, Hentz JG, Sahai-Srivastava S, et al; MOTS Investigators. Headache characteristics and burden from chronic migraine with medication overuse headache: Cross-sectional observations from the Medication Overuse Treatment Strategy trial. Headache.* 2021; 61(2): 351–62.
5. *Stewart WF, Wood GC, Razzaghi H, et al. Work impact of migraine headaches. J Occup Environ Med.* 2008; 50(7): 736–45.
6. *Blumenfeld AM, Varon SF, Wilcox TK, et al. Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). Cephalalgia.* 2011; 31: 301–15.
7. *Aurora SK, Brin MF. Chronic Migraine: An Update on Physiology, Imaging, and the Mechanism of Action of Two Available Pharmacologic Therapies. Headache.* 2017; 57(1): 109–25.
8. *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.
9. *Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S, et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps. Nat Rev Neurol.* 2021; 17(8): 501–14.
10. *Pringsheim T, Davenport WJ, Mackie G, et al. Canadian Headache society prophylactic guidelines development group. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. Can J Neurol Sci.* 2012; 39(Suppl 2): S1–59.
11. *Product monograph: PrAIMOVIG. Dorval (QC): Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.; revised 2018. [accessed 2024 March 3] Available at: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00046673.PDF.*
12. *Product monograph: PrEMGALITY. Toronto: Eli Lilly Canada Inc.; 2019. [accessed 2024 March 3] Available at: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00052549.PDF.*
13. *Product monograph: PrAJOVY. Toronto: Teva Canada Limited; 2020. [accessed 2024 March 3] Available at: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00055615.PDF.*
14. *Product monograph: PrVYEPTI. Saint-Laurent (QC): Lundbeck Canada Inc.; 2021. [accessed 2024 March 3] Available at: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00062580.PDF.*
15. *Cohen JM, Ning X, Kessler Y, et al. Immunogenicity of biologic therapies for migraine: a review of current evidence. J Headache Pain.* 2021; 22: 3.
16. *Nsaka M, Scheffler A, Wurthmann S, et al. Real-world evidence following a mandatory treatment break after a 1-year prophylactic treatment with calcitonin gene-related peptide (pathway) monoclonal antibodies. Brain Behav.* 2022; 12(7): e2662.
17. *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.

18. American Headache Society. *The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice*. *Headache*. 2019; 59(1): 1–18.
19. Ferrari A, Baraldi C, Sternieri E. Medication overuse and chronic migraine: a critical review according to clinical pharmacology. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015; 11(7): 1127–44.
20. Blumenfeld AM, Bloudek LM, Becker WJ, et al. Patterns of use and reasons for discontinuation of prophylactic medications for episodic migraine and chronic migraine: results from the second international burden of migraine study (IBMS-II). *Headache*. 2013; 53(4): 644–55.
21. 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.
22. Smith TR, Janelidze M, Chakhava G, et al. Eptinezumab for the Prevention of Episodic Migraine: Sustained Effect Through 1 Year of Treatment in the PROMISE-1 Study. *Clin Ther*. 2020; 42(12): 2254–65.
23. 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.
24. Silberstein S, Diamond M, Hindiyeh NA, et al. Eptinezumab for the prevention of chronic migraine: efficacy and safety through 24 weeks of treatment in the phase 3 PROMISE-2 (Prevention of migraine via intravenous ALD403 safety and efficacy-2) study. *J Headache Pain*. 2020; 21(1): 120.
25. 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.
26. Marmura MJ, Diener HC, Cowan RP, et al. Preventive migraine treatment with eptinezumab reduced acute headache medication and headache frequency to below diagnostic thresholds in patients with chronic migraine and medication-overuse headache. *Headache*. 2021; 61(9): 1421–31.
27. Winner PK, McAllister P, Chakhava G, et al. Effects of intravenous eptinezumab vs placebo on headache pain and most bothersome symptom when initiated during a migraine attack: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2021; 325(23): 2348–56.
28. Kudrow D, Cady RK, Allan B, et al. Long-term safety and tolerability of eptinezumab in patients with chronic migraine: a 2-year, open-label, phase 3 trial. *BMC Neurol*. 2021; 21(1): 126.
29. Ashina M. Migraine. *N Engl J Med*. 2020; 383(19): 1866–76.



AQUIPTA ZA ZDRAVLJENJE EPIZODNE IN KRONIČNE MIGRENE

AQUIPTA FOR EPISODIC AND CHRONIC MIGRAINE TREATMENT

Marjan Zaletel

POVZETEK

Atogepant predstavlja novost za preventivno zdravljenje epizodne in kronične migrene. Registracijske študije so dokazale učinkovitost atogepanta v različnih odmerkih, poleg tega pa se je atogepant izkazal za varno zdravilo. Za razliko od proti-CGRP protiteles se atogepant uporablja v obliki oralnega vnosa. Začetek delovanja je hiter in ima relativno kratek razpolovni čas. Omenjene značilnosti omogočajo dodatne možnosti zdravljenja in izbire zdravila za profilakso migrene glede na osebne želje bolnika.

Ključne besede: atogepant, epizodna migrena, kronična migrena, migrena, profilaksa.

ABSTRACT

Atogepant represents an innovation in the preventive treatment of episodic and chronic migraine. Registration studies have demonstrated the efficacy of atogepant in various doses. In addition, atogepant has been shown to be a safe drug. Unlike anti-CGRP antibodies, atogepant is administered orally. The onset is rapid and has a relatively short half-life. These characteristics allow for additional treatment options and the choice of medication for migraine prophylaxis according to the patient's preferences.

Keywords: atogepant, chronic migraine, episodic migraine, migraine, prophylaxis.

UVOD

V zadnjih letih smo priča zdravljenju migrene z zaviralci prenašalca peptida v povezavi z genom za kalcitonin (CGRP). Na tem področju se uvajajo nova zdravila, med njimi gepanti. V našem okolju je že na voljo rimegepant, v bližnji prihodnosti pa se obeta tudi zdravljenje z atogepantom. V zadnjih letih pridobivamo klinične izkušnje v preventivnem zdravljenju migrene z monoklonskimi protitelesi proti CGRP, ki potrjujejo njihov predviden učinek, hkrati pa nam klinični primeri in vsakdanja praksa potrjujejo njihov izjemen klinični učinek, zato pričakujemo pomembne klinične učinke pri prihajajočih gepantih. Raziskave iz resničnega življenja so pokazale, da imajo proti-CGRP protitelesa večji učinek, kot smo pričakovali na osnovi registracijskih študij (1).

V zvezi z učinkovitostjo gepantov za sedaj še nimamo raziskav iz resničnega življenja.

Atogepant je kompetitiven, visoko selektiven, potenten antagonist na CGRP receptorjih. Z zaviranjem vezave CGRP na receptor lahko atogepant olajša ali prepreči migrensko epizodo, in to ne le s preprečenjem vazodilatacije, ampak tudi s preprečitvijo nevrogenega vnetja, prenosa nociceptivnega signala in drugih dejavnosti CGRP, ki prispevajo k razvoju in vzdrževanju preobčutljivega stanja živčevja. Atogepant naj bi deloval na periferijo živčevja, ker slabo prodira v možgane, zato zavira CGRP receptorje izven možganskožilne bariere. Pokazali so, da periferna intervencija olajša nadzor centralne senzitivacije, kar olajša ali prepreči glavobol in druge centralne simptome migrene, kot sta fonofobija in fotofobija (2).

FARMAKOKINETIČNE ZNAČILNOSTI ATOGEPANTA

Proti-CGRP monoklonska protitelesa in tudi gepanti zavirajo CGRP prenos, ki je pomemben, vendar ne edini vzrok za nastanek migrenske epizode. Za razliko od večine protiteles z izjemo erenumaba so gepanti zaviralci na kanoničnih CGRP receptorjih. Pomembno je, da se atogepant hitro absorbira po zaužitju. Učinkovita plazemska koncentracija se doseže v 30 minutah. Povprečen čas za doseg največje koncentracije je dve uri. Razpolovni čas je 11 ur (3). Pomembno je, da je farmakokinetika atogepanta sorazmerna do 170 mg na dan brez akumulacije in brez klinično zaznavnega učinka hrane. Farmakokinetika atogepanta se med migreniki in drugi zdravimi ne razlikuje, zato se atogepant predpisuje brez omejitve prehrane migrenika. Izloča se predvsem preko citokroma P450 (CYP) 3A4. Zaviralci CYP3A4 lahko povečajo, induktorji tega citokroma pa zmanjšajo koncentracijo atogepanta. Raziskave interakcij priporočajo prilagoditve odmerka pri močnih zaviralcih CYP3A4 in pri zmernih ali šibkih induktorjih. Prilagoditev odmerka ni potrebna pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic in jeter. Pri hudi ledvični okvari se priporoča odmerek 10 mg pri migrenikih z epizodno migreno. Bolniki s hudo jetrno okvaro naj bi se izogibali jemanju atogepanta. Antagonistično CGRP aktivnost atogepanta so proučevali v raziskavah z uporabo kapsaicina inducirane vazodilatacije (4). Po zaužitju terapevtskega odmerka se je kapsaicinski učinek pokazal v pol ure in se ohranil 24 ur ali več pri odmerku 60 mg na dan.

KLINIČNA PREIZKUŠANJA Z ATOGEPANTOM

Učinkovitost in varnost atogepanta pri preventivnem zdravljenju migrene sta bili dokazani v dveh multicentričnih, randomiziranih, s placebom nadzorovanih vzporednih skupinah tretje faze pri odraslih bolnikih z epizodno migreno. Študiji sta se imenovali ADVANCE in PROGRESS (5, 6). Raziskave so bile opravljene med letoma 2019 in 2022. Načrtovanje tretje faze raziskav je temeljilo na fazi raziskave IIb/III, ki je ugotavljala odmerek zdravila in je potekala

med letoma 2016 in 2018 pri bolnikih z epizodno migreno. V vseh študijah so poleg učinkovitosti in varnosti atogepanta ugotavljali tudi prenosljivost omenjenega zdravila, in sicer v obdobju 12 mesecev, kar je pravilo pri študijah z CGRP-antagonisti. Atogepant so bolniki prejeli per-os enkrat dnevno. Primarni izhod učinkovitosti je predstavljal povprečno število migrenskih dni (MMD); ugotavljali so spremembo glede na bazalno vrednost MMD. Poleg tega so analizirali sekundarne izhode, kot je število migrenskih dni na mesec, uporabo akutnih zdravil (število dni), 50-% zmanjšanje povprečnih MMD v treh mesecih, spremembo onesposobljenosti in funkcionalnost. Poudariti moram, da sta raziskavi faze IIb/III in ADVANCE potekali v Združenih državah Amerike, študija PROGRESS pa globalno; 28,7 % bolnikov so vključili v Severni Ameriki, 35,4 % v Evropi in 35,9 % v Vzhodni Aziji (7). V raziskavah je bila migrena opredeljena po mednarodni klasifikaciji glavobolnih motenj (ICHD-3) tako za epizodno kot kronično migreno. Sodelovali so prostovoljci, ki so imeli vsaj eno letno anamnezo migrene.

V študiji IIb/III so bili sodelujoči naključno razporejeni v skupine, ki so prejemale placebo in atogepant v odmerkih: 10 mg, 30 mg in 60 mg enkrat dnevno in 30 mg in 60 mg dvakrat dnevno. V študiji ADVANCE so preizkušali učinke atogepanta pri epizodni migreni v odmerkih 10 mg, 30 mg in 60 mg enkrat dnevno. V raziskavi PROGRESS so bili vključeni bolniki s kronično migreno, prejeli so atogepant 60 mg enkrat dnevno in 30 mg dvakrat dnevno. Poleg tega so analizirali učinke atogepanta v 12-tedenski raziskavi, ki se je imenovala ELEVATE (8), kjer so bili vključeni bolniki, ki niso odgovorili na dve do štiri vrste preventivnih zdravil za migreno. Poleg tega je bila opravljena tudi dolgoročna 52 tednov trajajoča varnostna študija, ki je primerjala atogepant s standardno oskrbo pri migreni (9). Za epizodno migreno so ugotavljali varnost in tolerabilnost atogepanta v odmerku 60 mg enkrat dnevno in 40-tedenski nadaljevalni študiji temeljne raziskave ADVANCE. Za kronično migreno so za nadaljevalno raziskavo uporabili 60-mg odmerek pri bolnikih, ki so zaključili raziskavi PROGRESS in ELEVATE. Potekala je tudi študija z atogepantom, ki so ga uporabili v preventivnem režimu v kombinaciji z ubrogepantom za akutno zdravljenje migrene (10).

Povzetek klinične učinkovitosti in varnosti

V raziskavah IIb/III in ADVANCE za epizodno migreno se je atogepant v odmerkih 10 mg, 30 mg in 60 mg enkrat dnevno izkazal za superiornega glede na placebo za preventivno zdravljenje. V raziskavi PROGRESS za kronično migreno je bil atogepant v odmerkih 60 mg enkrat dnevno in 30 mg dvakrat dnevno učinkovitejši od placeba. V analizah spremljanja učinkovitosti študije ADVANCE in primerjave 52-tedenske raziskave so koristi zdravljenja ugotovili po 24 urah. Poleg tega so pomemben delež odzivnih bolnikov ugotovili v prvih 4 tednih po začetku zdravljenja, ki se je nadaljevalo in stopnjevalo naslednjih 12 ali 52 tednov trajanja raziskave, torej so pokazali hiter začetek delovanja atogepanta in nenehno izboljševanje med podaljšanjem zdravljenja. Med

52-tedensko raziskavo je bil delež bolnikov z ali več kot 50 %, z večjim ali enakim zmanjšanjem MMD na 75 % ali 100 % 60,4 %, 37,2 % in 20,7 %. To je bilo v začetnih tednih od prvega do četrtega tedna. V tednih 49–52 se je povečalo na 80,2 %, 69,9 % in 48,4 % (11). Atogepant je pokazal statistično in klinično pomembno izboljšanje kakovosti življenja in dnevne aktivnosti tako pri epizodni in kronični migreni pri 12-tedenskih študijah.

Zasledovanje varnosti v kliničnih raziskavah z atogepantom je pokazalo homogenost ugotovitev tako v kratkoročnih kot tudi dolgoročnih raziskavah. Delež bolnikov, ki so poročali o neželenih učinkih, povezanih z zdravljenjem, je bil podoben v skupini zdravljenih z atogepantom in v skupini s placebom. Najpogostejši neželeni učinek, ki je bil povezan z atogepantom, so okužbe zgornjih dihalnih poti, zaprtost, slabost, okužbe sečil in utrujenost. Običajno so poročali, da so simptomi blage do zmerne stopnje. Povečanje transaminaz za več kot za trikrat je bilo primerljivo med skupino, ki je prejela atogepant, in skupino, ki je prejela placebo. Prehodno povečanje transaminaz, ki je povezano z atogepantom, se je normaliziralo po ukinitvi. Poročali so o preobčutljivostnih odzivih, anafilaksiji, dispneji, srbečici, urtikariji in edemu obraza. V primeru hude preobčutljivostne reakcije so atogepant ukinitili. V treh varnostnih raziskavah so 1662 preiskovancev zdravili z atogepantom 60 mg enkrat dnevno tri leta.

PREDNOSTI ATOGEPANTA

Pri gepantih je pomembno dejstvo, da delujejo hitro, kot to kaže farmakokinetika in model CGRP kapsaicinske inhibicije pri atogepantu. Tudi klinične študije so pokazale učinek gepantov znotraj dveh ur migrenske epizode za akutno zdravljenje, pri preventivnem zdravljenju pa učinek v enem dnevu (12). V skladu s tem je možna hitra titracija gepanta. V nekaterih primerih je treba povečati odmerek za dosego kliničnega učinka, kar kaže na to, da nekateri bolniki potrebujejo večjo raven CGRP blokade. Sedanji napor so usmerjeni k prepoznavanju bolnikov, ki se odzivajo ali se ne odzivajo na CGRP antagonizem (13). Učinek hitre inhibicije je lahko namreč povezan z večjim učinkom atogepanta v preventivi migrene.

Patofiziologija migrene je še nejasna. Pri migrenski epizodi lahko sodelujejo tudi druge endogene signalne molekule, kot je hipofizni polipeptid, ki aktivira adenilat ciklazo (PACAP), vazointestinalni peptid (VIP) in dušikov oksid. Poleg tega lahko epizode sproži cilostazol, ki poveča raven cAMP. Kljub temu se moramo zavedati, da je pomemben vir sistemskega CGRP v telesu ravno migrenska epizoda, med katero se sprošča v sistemske cirkulacije. Takojšnje delovanje atogepanta lahko takoj prekine sproženje migrenskih epizod in s tem zmanjša dotok CGRP. S tem znižuje centralno senzitivizacijo živčevja in ponavljajoče se sproženje migrenskih epizod. Za razliko od atogepanta je učinek proti-CGRP protiteles zaznan šele po nekaj dneh, kar podaljša prehodno obdobje in pritok CGRP. Zaradi počasnejšega zaviranja je zato lahko končni učinek protiteles manjši.

Pomembna prednost atogepanta je kratek razpolovni čas. Slednje je pomembno pri ženskah v rodni dobi. Za popolno izpiranje atogepanta je potrebno le nekaj dni, za monoklonsko protitelo pa nekaj mesecev, zato se lahko ta značilnost atogepanta upošteva pri načrtovanju nosečnosti.

Za razliko od monoklonskih protiteles, kjer se vnos izvaja subdermalno v obliki igle, se atogepant vnaša oralno v obliki tablete. Slednje je pomembno za bolnike z migreno, ki trpijo za iglofobijo, kar olajša jemanje zdravila. Poleg tega se s takim vnosom izognemo lokalnim učinkom, ki so glavni neželeni učinek monoklonskih proti-CGRP protiteles.

Atogepant odpira možnost sočasnega jemanja centralno delujočega onabotulin toksina A in atogepanta. Študije so pokazale, da onabotulin toksin A selektivno zavira tanka nociceptivna vlakna C, gepanti pa so pomembni za zaviranje A δ nociceptivne aktivnosti (14). Kombinacija lahko torej povzroči aditivni učinek. Prav tako bi lahko povzročili dodaten učinek pri kombiniranem zaviranju CGRP z monoklonskimi protitelesi, ki delujejo na ligand, in z atogepantom, ki neposredno zavira receptorje CGRP. Prav tako ni znan učinek atogepanta pri zdravljenju kronične migrene, ki je povezana s čezmerno uporabo zdravil (MOH). Zaradi hitrega delovanja atogepanta bi lahko bil še učinkovitejši pri MOH kot sama monoklonska protitelesa. Atogepant bi lahko uporabili za kratkotrajno profilakso pri nenadni prekinitvi analgetikov v povezavi z MOH.

SKLEP

Atogepant je učinkovito preventivno zdravilo tako za epizodno kot kronično migreno. Značilnosti atogepanta odpirajo nove možnosti za zdravljenje migrene. Različni odmerki omogočajo prilagajanje zdravila individualnim značilnostim bolnika. Farmakokinetične značilnosti omogočajo hitro delovanje atogepanta in hitro prekinitve zdravljenja. Poleg tega je lahko CGRP zaviranje zaradi hitrega delovanja učinkovitejše. Pri izbiri zdravila za preventivo migrene je pomembna bolnikova osebna želja za oralno uporabo atogepanta.

LITERATURA

1. Pavelic AR, Wöber C, Riederer Fet al. *Monoclonal Antibodies against Calcitonin Gene-Related Peptide for Migraine Prophylaxis: A Systematic Review of Real-World Data. Cells.* 2022; 12 (1): 143.
2. Iannone LF, de Cesaris F, Ferrari A et al. *Effectiveness of anti-CGRP monoclonal antibodies on central symptoms of migraine. Cephalalgia.* 2022; 42 (13):1323–30.
3. Rustichelli C, Avallone R, Ferrari A. *Atogepant: an emerging treatment for migraine. Expert Opin Pharmacother.* 2022; 23 (6): 653–62.
4. Van der Schueren BJ, de Hoon JN, Vanmolkot FH et al. *Reproducibility of the capsaicin-induced dermal blood flow response as assessed by laser Doppler perfusion imaging. Br J Clin Pharmacol.* 2007; 64 (5): 580–90.

5. Ailani J, Lipton RB, Goadsby PJ, et al. Atogepant for the preventive treatment of migraine. *N Engl J Med.* 2021; 385 (8): 695–706.
6. Pozo-Rosich P, Ailani J, Ashina M, et al. Atogepant for the preventive treatment of chronic migraine (PROGRESS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2023; 402 (10404): 775–85.
7. Boinpally R, Shebley M, Trugman JM. Atogepant: Mechanism of action, clinical and translational science. *Clin Transl Sci.* 2024; 17 (1): e13707.
8. Tassorelli C, Nagy K, Pozo-Rosich P et al. Safety and efficacy of atogepant for the preventive treatment of episodic migraine in adults for whom conventional oral preventive treatments have failed (ELEVATE): a randomised, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol.* 2024; S1474–4422 (24); 00025–5.
9. Lipton RB, Halker Singh RB et al. Patient-reported migraine-specific quality of life, activity impairment and headache impact with once-daily atogepant for preventive treatment of migraine in a randomized, 52-week trial. *Cephalalgia.* 2023; 51 (8): 3331024231190296.
10. Blumenfeld AM, Boinpally R, De Abreu Ferreira R et al. Phase 1b, open-label, fixed-sequence, drug-drug interaction, safety, and tolerability study between atogepant and ubrogepant in participants with a history of migraine. *Headache.* 2023; 63 (3):322–32.
11. Ashina M, Tepper SJ, Reuter U, et al. Once-daily oral atogepant for the long-term preventive treatment of migraine: findings from a multicenter, randomized, open-label, phase 3 trial. *Headache.* 2023; 63 (1): 79–88.
12. Schwedt TJ, Lipton RB, Ailani J, et al. Time course of efficacy of atogepant for the preventive treatment of migraine: results from the randomized, double-blind ADVANCE trial. *Cephalalgia.* 2022; 42 (1): 3–11.
13. Schoenen J, van Dycke A, Versijpt J et al. Open questions in migraine prophylaxis with monoclonal antibodies blocking the calcitonin-gene related peptide pathway: a narrative review. *J Headache Pain.* 2023; 24 (1): 99.
14. Melo-Carrillo A, Strassman AM, Schain AJ et al. Combined onabotulinumtoxinA/atogepant treatment blocks activation/sensitization of high-threshold and wide-dynamic range neurons. *Cephalalgia.* 2021; 41 (1): 17–32.

VESTIBULARNA MIGRENA

VESTIBULAR MIGRAINE

Matjaž Popit

POVZETEK

Vestibularna migrena je najpogostejši vzrok nepozicijske epizodne vrtoglavice. Njena patofiziologija ni povsem jasna, se pa verjetno prekrivajo patofiziološke značilnosti migrene in vestibularne disfunkcije. Diagnoza je klinična, pomagamo si s kriteriji mednarodne klasifikacije glavobolnih motenj. Da jo ločimo od drugih vzrokov vrtoglavice, se poslužujemo predvsem slikovnih in avdiometričnih metod. Zaradi pomanjkanja kakovostnih raziskav in s tem potrebnih podatkov jo zdravimo podobno kot druge oblike migrene, glede na pridružene simptome lahko nekoliko priredimo zdravljenje in ga individualiziramo glede na profil bolnika.

Ključne besede: glavobolne motnje, vestibularna migrena, vrtoglavica.

ABSTRACT

Vestibular migraine is the most common cause of non-positional episodic vertigo. Its pathophysiology is not clear, but it does overlap with the pathophysiological features of migraine and vestibular dysfunction is suspected. Diagnosis is clinical with the help of the International classification of headache disorders criteria. In order to differentiate it from other causes of vertigo, various imaging modalities and audiometry are used. Due to lack of high-quality studies and data, treatment is similar to other types of migraine with modifications according to predominant symptoms and profile of the patient.

Keywords: headache disorders, vestibular migraine, vertigo.

UVOD

Vestibularna migrena (VM) je poddiagnosticirana, vendar vse bolj prepoznana nevrološka motnja, za katero je značilna epizodna vrtoglavica, pogosto s pridruženim glavobolom (1). Sklepajo, da je najpogostejši vzrok nepozicijske spontane epizodne vrtoglavice in prizadene od 1 do 2,7 % splošne populacije (1). VM je vključena tudi v kriterijih mednarodne klasifikacije glavobolnih motenj (ICHD-3) (2).

PATOFIZIOLOGIJA

Patofiziologija VM ni povsem jasna. Njene klinične in laboratorijske značilnosti, ki se prekrivajo z migreno in vestibularnimi motnjami, kažejo na heterogeno patofiziologijo. Možnih je več patofizioloških mehanizmov, npr. vestibularna disfunkcija, aktivacija trigeminovaskularnega sistema s sproščanjem vnetnih neuropeptidov, kot sta substanca P in peptid, povezan z genom za kalcitonin (CGRP), kortikalna razširjajoča se depresija, senzitivizacija nevronov s posledično znižanim bolečinskim pragom, kanalčkopatije, z migreno povzročena ishemija zaradi vazospazma in endolimfatični hidrops (3–5). VM lahko predstavlja prekurzor za bolj tipične oblike migrene (6), ob pridruženem glavobolu lahko tudi migrensko avro (7). Epizodni vertigo je lahko tudi sprožilec migrene (8).

KLINIČNE ZNAČILNOSTI

Klinična slika VM je raznolika. Epizode omotice navadno trajajo med 5 minutami in 72 urami, čeprav poročajo o krajših ali daljših epizodah (9). Vestibularni simptomi lahko posnemajo benigno paroksizmalno položajno vrtoglavico (BPPV) (10), ob morebitnih izrazitejših slušnih simptomih pa lahko posnemajo Menierovo bolezen (11). Epizodam VM so pogosto, ne pa vedno, pridruženi drugi simptomi migrene, kot so migrenski glavobol, fotofobija, fonofobija in vidna avra (10, 12). Nevrološki pregled je brez posebnosti, lahko pa med samim napadom ugotovimo spontani ali pozicijski nistagmus (10, 12). Med posameznimi napadi lahko najdemo blage znake okvare semicirkularnih kanalov ali bulbomotorike (12).

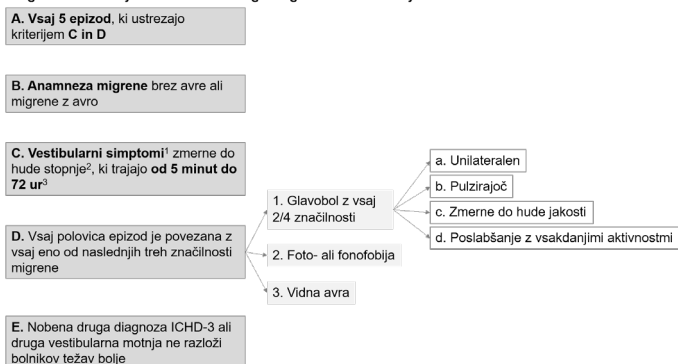
Možni sprožilci VM so podobni kot pri ostalih oblikah migrene. To so pomanjkanje spanja, stres, določena hrana, vidni stimulusi ali sprememba položaja glave (13, 14).

Čeprav je VM epizodna motnja, veliko bolnikov poroča o blagih vestibularnih simptomih tudi med samimi napadi. Pogosto poročajo o z vidnimi stimulusi ali s spremembo položaja glave povzročeni omotici tudi takrat, ko ti stimulusi ne sprožijo prave epizode vestibularne migrene (15, 16). Pogosto sta pridruženi anksioznost in depresija, kar lahko poslabša simptome med akutnim napadom VM (17).

DIAGNOZA

Na VM pomislimo pri bolnikih s ponavljajočimi epizodami vrtoglavice in anamnezo migrenskih glavobolov v preteklosti. Diagnoza je klinična, pomagamo si z diagnostičnimi kriteriji (slika 1).

Diagnostični kriteriji za vestibularno migreno glede na klasifikacijo ICHD-3



Slika 1. Diagnostični kriteriji za vestibularno migreno, prirejeno po klasifikaciji ICHD-3 (2).

Opombe:

- Vestibularni simptomi, kot definirani s klasifikacijo vestibularnih simptomov združenja Bárány, vključujejo:
 - Spontana vrtoglavica:
 - Občutek, da se bolnik sam vrti
 - Občutek, da se vrti prostor okrog bolnika
 - Položajna vrtoglavica, povzročena s spremembo položaja glave
 - Vrtoglavica, povzročena s premikajočimi se vidnimi stimulusi
 - Vrtoglavica, povzročena z gibanjem glave
 - Z gibanjem glave povzročena omotica s slabostjo
- Vestibularni simptomi so zmerni, če bolnika ovirajo, ampak ne preprečijo vsakdanje aktivnosti. Hudi vestibularni simptomi so tisti, ki bolnika ovirajo do te mere, da ne more opravljati vsakdanjih aktivnosti.
- Trajanje epizod je zelo različno. Pri približno 30 % bolnikov epizode trajajo minute, pri 30 % ure in pri 30 % lahko več dni. Pri ostalih 10 % trajajo epizode nekaj sekund in se ponavljajo med gibanjem glave, vidno stimulacijo ali spremembo položaja glave. Nekateri bolniki potrebujejo 4 tedne, da povsem okreva, vendar pa je poglavitna epizoda po navadi krajša od 72 ur.

Diagnostične preiskave

Ni zanesljivih diagnostičnih preiskav, s katerimi bi diagnosticirali VM. Preiskave so usmerjene v izključevanje morebitnih drugih vzrokov vrtoglavice pri bolnikih z novonastalimi simptomi, ki ne ustrezajo diagnostičnim kriterijem. Te preiskave uporabljamo predvsem pri atipičnih prezentacijah, kot so:

- Vestibularni simptomi, ki trajajo nekaj sekund ali so daljši od 72 ur
- Nenadna fluktuirajoča ali progresivna izguba sluha ali drugi slušni simptomi
- Izguba zavesti med epizodo
- Sistemske znake (npr. vročina, izpuščaji)
- Nevrološki izpadi

Preiskave niso potrebne pri bolnikih z dolgo anamnezo epizod vrtoglavice, ki dosegajo kriterije za vestibularno migreno in nimajo atipičnih značilnosti, ki bi

nakazovale drug razlog za težave, ter normalnim nevrološkim statusom med epizodami.

Slikovno diagnostiko svetujemo pri obravnavi prehodnega ishemičnega napada (TIA) ali možganske kapi pri nenadni vrtoglavici s pridruženimi nevrološkimi izpadi ali pri bolnikih z dejavniki tveganja za možganskožilne dogodke. CT glave je slabo občutljiv za akutno ishemijo zadnje kotanje. MR glave brez kontrasta z difuzijsko obteženimi sekvencami je bolj občutljiva za odkrivanje akutne ishemije. CT ali MR angiografijo vratnih in možganskih arterij uporabljamo za ugotavljanje stenoz ali zapor arterij. Za odkrivanje strukturnih vzrokov, kot so tumorji zadnje kotanje, uporabimo MR glave s kontrastom.

Avdiometrijo za opredelitev morebitne Menierove bolezni ali dehiscence superiornega semicirkularnega kanala svetujejo pri bolnikih z izrazitimi ali enostranskimi slušnimi simptomi med epizodami in pri tistih, pri katerih ti simptomi vztrajajo (18).

Diferencialna diagnoza

Poznamo veliko vzrokov za vrtoglavico, vendar pa lahko pogostejše vzroke epizodne vrtoglavice ločimo glede na trajanje napadov in prisotnost pridruženih simptomov. Najpogostejše diferencialne diagnoze VM so Menierova bolezen, druge oblike migrene in vertebrobazilarna TIA.

Za Menierovo bolezen so značilni ponavljajoči se napadi vrtoglavice, enostranskega tinitusa in enostranska izguba sluha, so pa lahko vsi ti simptomi prisotni tudi pri VM, pri čemer je lahko glavobol prisoten tudi pri Menierovi bolezni. Pri diagnozi Menierove bolezni je najuporabnejša avdiometrija, pri kateri lahko zasledimo progresivno izgubo sluha pri nizkih in srednjih frekvencah (1, 11, 19).

Pri migreni z debelno avro (prej imenovana bazilarna migrena) avra vključuje vsaj dva simptoma, ki bi ju lahko povezali z možganskim deblom. Za to obliko migrene je značilna vrtoglavica, vendar ta ni nikoli edini simptom. Večina bolnikov z migreno z debelno avro tudi razvije glavobol 5 do 60 minut po začetku avre (1, 11).

Vrtoglavici zaradi TIA ali možganske kapi so pogosto pridruženi drugi simptomi, kot so dizartrija, diplopija, pareza ali parestezije. Nenadna vrtoglavica pri bolnikih z dejavniki tveganja nakazuje TIA ali možgansko kap (20, 21).

Benigna paroksizmalna položajna vrtoglavica (BPPV) je najpogostejši vzrok epizodne vrtoglavice. Klinična slika BPPV je lahko zelo podobna VM, vendar je BPPV pogosto sprožen s premiki glave in se izboljša, ko bolnik miruje. Napadi BPPV praviloma trajajo do eno minuto, razen če premik glave sproži ponovni napad. Migrenski simptomi niso značilni za napade BPPV (12, 22, 23).

ZDRAVLJENJE

Akutno zdravljenje

Čeprav so triptani učinkoviti pri zdravljenju migrenskega glavobola, pa je le malo dokazov glede njihove uporabe pri napadih VM z izolirano vrtoglavico ali omotico (24). Tudi dokazov o uporabi nevromodulacije pri napadih VM je malo (25). Če so v ospredju simptomi vrtoglavice, se lahko poslužimo vestibularnih supresorjev in antiemetikov, v akutni fazi uporabljamo parenteralne oblike zdravil (26).

Preventivno zdravljenje

Pri preventivnem zdravljenju VM se poslužujemo podobnih zdravil kot pri drugih vrstah migrene. Sem sodijo beta blokatorji (propranolol, metoprolol), antiepileptiki (topiramid, lamotrigin, valproat), kalcijevi antagonisti (flunarizin, cinarizin), antidepresivi (amitriptilin, venlafaksin) (24, 27). Onabotulin toksin A je učinkovit pri zmanjševanju bremena glavobola, manj pri vrtoglavici (24, 27). Vestibularna rehabilitacija je varna in lahko izboljša simptome vrtoglavice (28). O učinkovitosti antagonistov CGRP pri zdravljenju VM zaenkrat ni dovolj podatkov, so se pa v eni raziskavi izkazali kot dobro učinkoviti tako pri zmanjševanju bremena glavobola kot bremena vrtoglavice (29).

ZAKLJUČEK

Vestibularna migrena je pogosta in premalokrat prepoznana, pravilna diagnoza pa je ključna za učinkovito zdravljenje. Ključna pri diagnozi sta dobra anamneza in klinični pregled. Zdravljenje je podobno kot pri drugih oblikah migrene in ga prilagodimo glede na simptome, ki so v ospredju, ter pridružene bolezni bolnika. Za morebitno bolj usmerjeno zdravljenje VM so potrebne nadaljnje raziskave.

LITERATURA

1. Benjamin T, Gillard D, Abouzari M, et al. Vestibular and Auditory Manifestations of Migraine. *Curr Opin Neurol*. 2022; 35(1): 84–9.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018; 38(1): 1–211.
3. Kayan A, Hood JD. Neuro-otological manifestations of migraine. *Brain J Neurol*. 1984; 107 (Pt 4): 1123–42.
4. Sturzenegger MH, Meienberg O. Basilar artery migraine: a follow-up study of 82 cases. *Headache*. 1985; 25(8): 408–15.
5. Olsson JE. Neurotologic findings in basilar migraine. *The Laryngoscope*. 1991; 101(1 Pt 2 Suppl 52): 1–41.

6. Lanzi G, Balottin U, Fazzi E, et al. Benign paroxysmal vertigo of childhood: a long-term follow-up. *Cephalalgia Int J Headache*. 1994; 14(6): 458–60.
7. Cutrer FM, Baloh RW. Migraine-associated dizziness. *Headache*. 1992; 32(6): 300–4.
8. Murdin L, Davies RA, Bronstein AM. Vertigo as a migraine trigger. *Neurology*. 2009; 73(8): 638–42.
9. Lempert T, Olesen J, Furman J, et al. Vestibular migraine: diagnostic criteria. *J Vestib Res Equilib Orientat*. 2012; 22(4): 167–72.
10. Young AS, Nham B, Bradshaw AP, et al. Clinical, oculographic, and vestibular test characteristics of vestibular migraine. *Cephalalgia Int J Headache*. 2021; 41(10): 1039–52.
11. Neff BA, Staab JP, Eggers SD, et al. Auditory and vestibular symptoms and chronic subjective dizziness in patients with Ménière's disease, vestibular migraine, and Ménière's disease with concomitant vestibular migraine. *Otol Neurotol Off Publ Am Otol Soc Am Neurotol Soc Eur Acad Otol Neurotol*. 2012; 33(7): 1235–44.
12. von Brevern M, Zeise D, Neuhauser H, et al. Acute migrainous vertigo: clinical and oculographic findings. *Brain J Neurol*. 2005; 128(Pt 2): 365–74.
13. Salhofer S, Lieba-Samal D, Freydl E, et al. Migraine and vertigo--a prospective diary study. *Cephalalgia Int J Headache*. 2010; 30(7): 821–8.
14. Cohen JM, Bigal ME, Newman LC. Migraine and vestibular symptoms--identifying clinical features that predict 'vestibular migraine'. *Headache*. 2011; 51(9): 1393–7.
15. Boldingh MI, Ljøstad U, Mygland A, et al. Vestibular sensitivity in vestibular migraine: VEMPs and motion sickness susceptibility. *Cephalalgia Int J Headache*. 2011; 31(11): 1211–9.
16. Beh SC, Masrouf S, Smith SV, et al. The Spectrum of Vestibular Migraine: Clinical Features, Triggers, and Examination Findings. *Headache*. 2019; 59(5): 727–40.
17. Eggers SDZ, Neff BA, Shepard NT, et al. Comorbidities in vestibular migraine. *J Vestib Res Equilib Orientat*. 2014; 24(5–6): 387–95.
18. Radtke A, Neuhauser H, von Brevern M, et al. Vestibular migraine--validity of clinical diagnostic criteria. *Cephalalgia Int J Headache*. 2011; 31(8): 906–13.
19. Radtke A, Lempert T, Gresty MA, et al. Migraine and Ménière's disease: is there a link? *Neurology*. 2002 Dec 10;59(11):1700–4.
20. Kim JS. Vertigo and gait ataxia without usual signs of lateral medullary infarction: a clinical variant related to rostral-dorsolateral lesions. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 2000; 10(6): 471–4.
21. Kim SH, Kim HJ, Kim JS. Isolated vestibular syndromes due to brainstem and cerebellar lesions. *J Neurol*. 2017; 264(Suppl 1): 63–9.
22. Ishiyama A, Jacobson KM, Baloh RW. Migraine and benign positional vertigo. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2000; 109(4): 377–80.
23. Neuhauser H, Leopold M, von Brevern M, et al. The interrelations of migraine, vertigo, and migrainous vertigo. *Neurology*. 2001; 56(4): 436–41.
24. Smyth D, Britton Z, Murdin L, et al. Vestibular migraine treatment: a comprehensive practical review. *Brain*. 2022; 145(11): 3741–54.
25. Beh SC. External trigeminal nerve stimulation: Potential rescue treatment for acute vestibular migraine. *J Neurol Sci*. 2020; 408: 116550.
26. Johnson GD. Medical management of migraine-related dizziness and vertigo. *The Laryngoscope*. 1998; 108(1 Pt 2): 1–28.
27. Görür K, Gür H, İsmi O, et al. The effectiveness of propranolol, flunarizine, amitriptyline and botulinum toxin in vestibular migraine complaints and prophylaxis: a non-randomized controlled study. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2022; 88(6): 975–81.
28. Alghadir AH, Anwer S. Effects of Vestibular Rehabilitation in the Management of a Vestibular Migraine: A Review. *Front Neurol*. 2018; 9: 440.
29. Russo CV, Saccà F, Braca S, et al. Anti-calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies for the treatment of vestibular migraine: A prospective observational cohort study. *Cephalalgia Int J Headache*. 2023; 43(4): 3331024231161809.



MATJAŽ POPIT

dr. med., spec. nevrologije

Diplomiral sem leta 2013. Med specializacijo sem bil zaposlen v SB Jesenice, od opravljene specializacije iz nevrologije leta 2021 pa v SB Murska Sobota. Med specializacijo sem opravil tečaj iz nevrosonologije, leta 2020 pa kot edini v Sloveniji tudi podiplomski študij s področja glavobolov Master of Headache Disorders v skupni organizaciji Danskega centra za glavobol in Univerze v Kopenhagnu. Sem član Društva za možgansko-žilne bolezni, Združenja nevrologov Slovenije, ekspertne skupine slovenske Sekcije za glavobol, Mednarodnega združenja za glavobol (International Headache Society - IHS) in skupine Mladih ekspertov za glavobol (Future Headache Experts) v sklopu Evropske federacije za glavobol (European Headache Federation - EHF). Sem doktorski študent Univerze v Ljubljani, raziskujem pozne posledice radioterapije v vrat na karotidne arterije.

Kot nevrolog v splošni bolnišnici se srečujem z raznovrstno nevrološko patologijo, največ pa se ukvarjam z glavobolom. Več let sem vabljen predavatelj na simpoziju Migrena, s predavanji pa izobražujem tudi laično javnost in zdravnike družinske medicine. Sem neposredni mentor pripravnikom in specializantom različnih strok.

KOGNICIJA IN MIGRENA

COGNITION AND MIGRAINE

Martin Rakuša

POVZETEK

Migrena je ena najpogostejših nevroloških bolezní. Poteka v več fazah in jo spremljajo številni simptomi. Eden izmed njih je kognitivni upad, ki lahko v akutni fazi prizadene 89 % bolnikov. Patofiziološki procesi so slabo raziskani. Najverjetneje gre za kombinacijo vaskularnih, vnetnih in nevrofizioloških dejavnikov, ki motijo delovanje možganskih mrež.

Rezultati metaanaliz so pokazali, da bolniki z migreno dosegajo statistično pomembno slabše rezultate kognitivnih testov kot zdrava populacija. Kognitivne funkcije so prizadete v vseh fazah migrene. Najpogostejša kognitivna motnja je možganska megla, ki se pogosto pojavi v prodromalni fazi, vendar mine spontano. V akutni fazi imajo bolniki prizadet predvsem govor in spomin. Rezultati se razlikujejo med bolniki s kroničnimi ali epizodnimi migrenami, starostnimi in etničnimi skupinami.

Mediktalni kognitivni upad je pri večini bolnikov blag in ne napreduje s trajanjem migrene. Rezultati longitudinalnih raziskav ne povezujejo migrene z večjim tveganjem za demenco, razen pri Azijcih. Za klinično delo je pomembno aktivno preveriti kognitivne težave pri bolnikih s kronično terapijo in po potrebi prilagoditi zdravljenje.

Ključne besede: akutna konfuzijska migrena, demenca, kognitivni upad, migrena, možganska megla, spomin.

ABSTRACT

Migraine ranks among the most prevalent neurological disorders, progressing through various stages and accompanied by a multitude of symptoms. Among these, cognitive decline emerges as a significant concern, affecting up to 89% of patients during the acute stage. Despite its prevalence, the underlying pathophysiological mechanisms remain poorly understood, although likely stemming from a complex interplay of vascular, inflammatory and neurophysiological factors disrupting brain function.

Results from a recent meta-analysis demonstrate that migraine patients consistently perform significantly worse on cognitive tests compared to the general population. Cognitive impairment manifests across all stages of migraine. Brain fog is a prevalent symptom, which often appears in the prodromal stage and resolves spontaneously. During acute episodes, patients commonly experience impairments in speech and memory. Cognitive



impairments differ between patients with chronic versus episodic migraine, as well as across different age groups and ethnicities.

Cognitive decline associated with migraine is typically mild and does not worsen with migraine duration. Longitudinal studies have not established a conclusive link between migraine and an increased risk of dementia, except in Asian populations. In daily practice, it is necessary to assess cognitive performance in migraine patients and to adjust treatment strategies as required.

Keywords: acute confusional migraine, brain fog, cognitive impairment, dementia, memory, migraine.

UVOD

Migrena je ena najpogostejših nevroloških boleznih. Poteka v več fazah in jo spremljajo številni simptomi. Eden izmed manj poudarjenih je kognitivni upad, ki se lahko v akutni fazi pojavi pri 89 % bolnikov, kar je primerljivo s slabostjo in fotofobijo (1).

Patofiziologija kognitivnega upada pri migreni je slabo raziskana. Nekatere študije kažejo, da gre za kombinacijo vaskularnih, vnetnih in nevrofizioloških vzrokov, ki privedejo do povišanja koncentracij interleukina 6 (IL-6) in tumor nekrotizirajočega faktorja alfa (TNF-alfa), hipoperfuzije čelnega režnja, senčičnega režnja ter hipotalamusa in motenj v delovanju temeljnega možganskega omrežja (2–5).

Bolniki s kognitivnim upadom imajo prizadeto eno ali več naslednjih kognitivnih področij: spomin, pozornost, jezik, vidno-prostorske, izvršilne in družabne funkcije.

Kognitivni upad se pojavi v vseh fazah migrene in se lahko med posameznimi fazami razlikuje. V povprečju bolniki z migreno dosegajo slabše rezultate na kognitivnih presejalnih testih kot zdrava populacija. Bolniki s kroničnimi migrenami dosegajo statistično pomembno nižje rezultate kot bolniki z epizodnimi migrenami, ne glede na uporabljene teste (6). Še več, bolniki s kronično migreno imajo podoben kognitivni upad kot bolniki z epizodno migreno v akutni fazi (7).

MOŽGANSKA MEGLA

Najverjetneje najpogostejša kognitivna motnja pri bolnikih z migreno je možganska megla. V zadnjem času govorimo o možganski megli predvsem pri bolnikih, ki so preboleli COVID-19, vendar se lahko pojavi tudi pri drugih boleznih centralnega živčnega sistema (npr. multipla skleroza).

Možganska megla je skupek simptomov, ki se praviloma pojavijo v prodromalni fazi migrene (7). Simptomi so najbolj izraziti do 12 ur pred nastopom glavobola. V nekaterih primerih se pojavi po koncu glavobola in lahko traja do 25 ur (8).

Bolniki poročajo o motnjah govora in pozornosti. So nekoliko upočasnjeni in utrujeni. Lahko se jim spremeni razpoloženje in postanejo razdražljivi. Možganska megla ne zahteva posebnega zdravljenja in mine spontano.

KLINIČNA SLIKA

V akutni fazi imajo bolniki predvsem težave s pozornostjo, jezikom in spominom (8). Med posameznimi napadi se prizadeta kognitivna področja med bolniki razlikujejo. Quin in Chen sta pred kratkim testirala bolnike z migreno z Montrealsko kognitivno lestvico (angl. The Montreal Cognitive Assessment [MoCA]). Bolniki so dosegli slabše rezultate na področju spomina (odloženega priklica), jezika, vidno-prostorskih in izvršilnih funkcij kot zdravi preiskovanci. Na kognitivni upad so vplivali starost bolnika, trajanje in jakost glavobolov. V nekaterih primerih je bil upad vidno-prostorskih funkcij povezan z avro (9).

Rezultati metaanaliz so potrdili, da bolniki z migrenami dosegajo slabše skupne rezultate na kognitivnih testih in imajo prisoten kognitivni upad na področju jezika. Za ostala kognitivna področja so ugotovili upad samo pri posameznih etničnih skupinah. Tako imajo belci težave z vidno-prostorskimi funkcijami, a nimajo okvar spomina, pozornosti in izvršilnih funkcij (10).

Pri vrednotenju rezultatov je treba upoštevati heterogenost posameznih raziskav, vključenih v analizo. Razlike med raziskavami so najverjetneje posledica uporabe različnih presejalnih testov, starosti bolnikov ter števila napadov na mesec. Bolniki z migrenami imajo lahko pridružene še nevro-psihiatrične motnje, kot so anksioznost, depresija in motnje spanja, ki dodatno negativno vplivajo na kognitivne sposobnosti (11, 12).

AKUTNA KONFUZIJSKA MIGRENA

Akutna konfuzijska migrena (AKF) je redka oblika migrene. V literaturi je opisanih manj kot 200 primerov. Večina bolnikov je otrok. Prevalenca AKF je ocenjena na 0,45 % vseh primerov migren. Več kot polovica bolnikov ima sorodnika z migrenskimi glavoboli (13).

Patofiziološki procesi nastanka AKF niso popolnoma jasni. Najverjetneje gre za kombinacijo motenj prekrvavitve v povirju zadnje možganske arterije (14) in upočasnitve električne možganske aktivnosti (15).

Klinično se kaže AKF kot migrenski glavobol, ki ga spremljajo akutna zmedenost, vznemirjenost, dezorientacija, spremenjeno duševno stanje, težave z govorom

in motnje spomina. Težave običajno trajajo do 24 ur, v redkih primerih tudi do 72 ur in minejo spontano (16). Za klinično delo je pomembno, da pri obravnavi bolnika z zmedenostjo in glavobolom, ko izključimo ostale možne vzroke, pomislimo na AKF.

AKF nima specifičnega zdravljenja. Opisani so terapevtski poskusi z valproatom in topiramatom, ki so imeli mešane rezultate (16). Glede na to, da sta obe zdravili potencialno teratogeni, se je treba za zdravljenje odločiti individualno.

OBRAVNAVA BOLNIKA

Pri delu z bolnikom sta pomembni anamneza in hetero anamneza. Večina bolnikov bo potožila nad kognitivnimi težavami, ki so na ravni subjektivne kognitivne motnje (11). Za oceno si pomagamo s kognitivnimi presejalnimi testi. V raziskavah so uporabili različne presejalne teste, od katerih imamo v slovenščini na voljo tri: MoCA, Kratek preskus spoznavnih sposobnosti (angl. Mini-mental State Examination) in Test risanja ure (angl. Clock Drawing Test) (7). Vsi trije testi so standardizirani, vendar nobeden ni validiran.

Pri delu z bolniki je še treba opozoriti, da jih večina doseže referenčne rezultate zdrave populacije, zato smo pri iskanju kognitivnega upada odvisni predvsem od natančnega psihološkega testiranja. Ker imajo bolniki pogosto pridružene nevro-psihiatrične bolezni, je glede na anamnezo smiselno oceniti anksioznost, depresijo in nespečnost z vprašalniki, ki jih imamo na voljo v slovenščini.

Poleg pregleda in testiranj preverimo kronično terapijo. Topiramat je eno izmed zdravil za preventivno zdravljenje migren. Če se izkaže, da povzroča motnje spomina, ga postopoma ukinemo in zamenjamo z antagonistami receptorja za peptid, povezan z genom za kalcitonin (*CGRP*). Tako hkrati zmanjšamo bolečino, anksioznost in utrujenost (17).

TVEGANJE ZA NASTANEK DEMENCE

Čeprav imajo bolniki z migreno pogosto kognitivni upad, je večina kognitivnih motenj prehodnih in ne pustijo trajnih posledic. Portugalski raziskovalci so spremljali bolnike z migreno in njihove rezultate primerjali z rezultati zdravih preiskovancev (18). V petih letih niso odkrili razlik v kognitivnem statusu med skupinama. Do podobnih rezultatov so prišli danski raziskovalci, ki so spremljali pare dvojčkov. Raziskave prav tako niso odkrile povezave med številom lezij bele možganovine in rezultati kognitivnih testov (12). Pred kratkim opravljena metaanaliza je potrdila, da pri belcih ni povečanega tveganja za nastanek Alzheimerjeve bolezni ali vaskularne demence (10). V isti študiji so ugotovili povečano tveganje za nastanek demence pri Azijcih, neodvisno od vrste migrene.

ZAKLJUČEK

Kognitivni upad je pri bolnikih z migreno pogost, vendar pri belcih ne poveča tveganja za nastanek demence. Težave so izrazitejše v akutni fazi migrenskega napada, medtem ko je upad med posameznimi napadi subtilen. Če se pojavi sum, je smiselno bolnika napotiti na pregled k psihologu. Pri bolnikih s kronično terapijo s topiramatom je treba aktivno preveriti kognitivne težave in po potrebi zamenjati terapijo.

LITERATURA

1. Gil-Gouveia R, Oliveira AG, Martins IP. Subjective cognitive symptoms during a migraine attack: A prospective study of a clinic-based sample. *Pain Physician*. 2016; 19(1): E137–50.
2. Poornima KN, Karthick N, Sadasivam K, et al. Migraine: A possible cause for cognitive decline. *Asian J. Pharm. Clin. Res.* 2017; 10(5): 228–30.
3. Coppola G, Di Renzo A, Tinelli E, et al. Thalamo-cortical network activity between migraine attacks: Insights from MRI-based microstructural and functional resting-state network correlation analysis. *J Headache Pain*. 2016; 17(1): 100.
4. Mathur VA, Khan SA, Keaser ML, et al. Altered cognition-related brain activity and interactions with acute pain in migraine. *NeuroImage Clin*. 2015; 7: 347–58.
5. de Tommaso M, Valeriani M, Guido M, et al. Abnormal brain processing of cutaneous pain in patients with chronic migraine. *Pain*. 2003; 101(1): 25–32.
6. Latysheva N, Filatova E, Osipova D, et al. Cognitive impairment in chronic migraine: a cross-sectional study in a clinic-based sample. *Arq. Neuropsiquiatr*. 2020; 78(3): 133–8.
7. Dass R, Kalia M, Harris J, et al. Understanding the Experience and Impacts of Brain Fog in Chronic Pain: A Scoping Review. *Can J Pain*. 2023; 7(1): 2217865.
8. Vuralli D, Ayata C, Bolay H. Cognitive dysfunction and migraine. *J. Headache Pain. J Headache Pain*. 2018; 19(1): 109.
9. Qin T, Chen C. Cognitive Dysfunction in Migraineurs. *Medicina (B. Aires)*. 2022; 58(7): 870.
10. Gu L, Wang Y, Shu H. Association between migraine and cognitive impairment. *J Headache Pain. Springer Milan*. 2022; 23(1): 1–18.
11. Lee SH, Kang Y, Cho SJ. Subjective cognitive decline in patients with migraine and its relationship with depression, anxiety, and sleep quality. *J. Headache Pain*; 2017; 18(1): 1–8.
12. Tunç A, Tekeşin AK, Güngen BD, et al. Cognitive performance in young and middle-aged adults with migraine: Investigating the correlation with white matter hyperintensities and psychological symptoms. *Neurol Neurochir Pol*. 2018; 52(4): 470–6.
13. Tanous B, Tahtouh R, Sardar S, et al. Acute confusional migraine: Unusual great masquerader—case report and literature review. *Case Rep Neurol Med*. 2020; 2020: 9604924.
14. Nezu A, Kimura S, Ohtsuki N, et al. Acute confusional migraine and migrainous infarction in childhood. *Brain Dev*. 1997; 19(2): 148–51.
15. Pietrini V, Terzano MG, D'Andrea G, et al. Acute confusional migraine: clinical and electroencephalographic aspects. *Cephalalgia*. 1987; 7(1): 29–37.
16. Farooqi A, Padilla J, Monteith T. Acute confusional migraine: Distinct Clinical entity or spectrum of migraine biology? *Brain Sci*. 2018; 8(2): 29.

17. Della Vecchia A, De Luca C, Becattini L, et al. *Beyond pain relief: Unveiling the multifaceted impact of anti-CGRP/R mAbs on comorbid symptoms in resistant migraine patients.* *Biomedicines.* 2024; 12(3): 677.
18. Martins IP, Maruta C, Alves PN, et al. *Cognitive aging in migraine sufferers is associated with more subjective complaints but similar age-related decline: A 5-year longitudinal study.* *J. Headache Pain.* 2020; 21(1): 1–12.



doc. dr.

MARTIN RAKUŠA

dr. med., spec. nevrologije, FEAN

Martin Rakuša je zaposlen na Kliniki za nevrologijo ter je predstojnik Oddelka za znanstveno raziskovalno delo v UKC Maribor.

Po končani Medicinski fakulteti Univerze v Ljubljani je opravil specializacijo iz nevrologije. V tem času se je strokovno izpopolnjeval v ustanovah UKC Ljubljana, UKC Maribor, Klinična bolnica Sestre Milosrdnice Zagreb in Institutue of Neurology, Queen Square, London.

Znanstveni magisterij je opravil na Medicinski fakulteti Univerze v Trstu in doktorat na Medicinski fakulteti Univerze v Ljubljani. Za podoktorsko izpopolnjevanje na Kliniki Mayo, Rochester, Minnesota, ZDA je prejel Fulbrightovo štipendijo ameriške zvezne vlade.

Je habilitiran učitelj na Medicinski fakulteti Univerze v Mariboru. Predava in sodeluje pri raziskovalnem delu na Fakulteti za zdravstvene vede, Filozofski fakulteti – Oddelek za psihologijo Univerze v Mariboru in univerzi Alma Mater Europea. Je (so)mentor študentom omenjenih fakultet na vseh treh stopnjah študija. Pod njegovim mentorstvom je študentka Medicinske fakultete UM osvojila prvo mesto za raziskovalno delo in prejela Zlato dekanovo nagrado.

Leta 2023 mu je Evropska akademija za nevrologijo (European Academy of Neurology) za dosežke in doprinos k razvoju nevrologije podelila naziv »Fellow of the European Academy of Neurology«.

Seznam publikacij je dosegljiv na:

<https://scholar.google.com/citations?user=XuBRfHUAAAAJ&hl=en> in

<https://cris.cobiss.net/ecris/si/sl/researcher/20861>



ALI JE PREVENTIVNO ZDRAVLJENJE MIGRENE ČASOVNO OMEJENO?

IS PREVENTIVE MIGRAINE TREATMENT TIME LIMITED?

Borna Vudrag

POVZETEK

Migrena predstavlja eno od pogostejših nevroloških bolezni. Po izkušnjah le majhen delež vseh bolnikov, ki bi potreboval preventivno zdravljenje, tega tudi dobi. V prispevku so predstavljeni kratek pregled preventivnega zdravljenja migrene ter različne strategije opuščanja preventivnih zdravil.

Ključne besede: glavobol, kronična migrena, prekinitiv, preventivno zdravljenje.

ABSTRACT

Migraine is one of the most common neurologic diseases. Experience shows that only a small percentage of all patients who would benefit from preventive treatment actually receives it. In this paper, we offer a brief overview of migraine preventive treatment as well as possible strategies for the discontinuation of preventive medications.

Keywords: chronic migraine, discontinuation, headache, preventive treatment.

UVOD

Migrena spada med pogostejše nevrološke bolezni, pa tudi med pogostejše bolezni nasploh. Ocenjeno je, da migreno doživlja več kot milijarda ljudi (1). Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije so bili glavoboli v l. 2012 po povzročnem bremenu med boleznimi živčevja na četrtem mestu za cerebrovaskularnimi boleznimi, meningitisom in epilepsijo (1).

Poleg finančnega bremena za družbo kronična migrena predstavlja zdravstveno, psihološko in družbeno breme za posameznike z migreno. Znatno delež migrenikov navaja, da kronična migrena negativno vpliva na njihovo delo, osebno in družinsko življenje (2).

Diagnostični kriteriji za kronično migreno so glavobol vsaj 15 dni v mesecu več kot tri mesece, ki ima vsaj 8 dni v mesecu lastnosti migrenskega glavobola (3). Ocene prevalence kronične migrene v splošni populaciji znašajo do 5,1 %, večina študij navaja prevalenco od 1,4 % do 2,2 % (4).

PREVENTIVNO ZDRAVLJENJE MIGRENE

Cilj preventivnega zdravljenja migrene je zmanjšanje pogostosti, jakosti in trajanja migrenskih napadov. Z uspešnim preventivnim zdravljenjem zmanjšamo potrebo po uporabi abortivnih zdravil in tveganje za razvoj glavobola zaradi čezmernega uživanja zdravil (5). Po strokovnih merilih je uvedba preventivnega zdravljenja migrene smiselna, če migrenski napadi povzročajo pomembno onesposobljenost vsaj dva dneva v mesecu in z abortivnimi zdravili napadi niso obvladani (6). Odločitev o uvedbi je vedno individualna, nanjo poleg objektivnih podatkov o pogostosti, jakosti in trajanju migrenskih napadov vplivajo tudi stopnja onesposobljenosti ali oviranosti pri običajnem funkcioniranju, pridružene bolezni in osebne želje posameznika (7). Izkušnje kažejo, da le manjši delež migrenikov, ki bi potrebovali preventivno zdravljenje migrene, tega tudi prejme (7).

Za preventivno zdravljenje migrene imamo na voljo številna zdravila. Starejša uveljavljena preventivna zdravila izhajajo iz različnih skupin zdravil, skupno pa jim je, da so bila razvita za drugačno patofiziologijo, ne za migreno. V zadnjih nekaj letih so se v klinični rabi pojavila tudi tarčna zdravila za preventivo migrene, ki delujejo preko zaviranja CGRP (8).

Od starejših zdravil za preventivo migrene uporabljamo beta adrenergične antagoniste (npr. propranolol, metoprolol), antihipertenzive (npr. kandesartan, lizinopril), antidepressive (npr. amitriptilin, venlafaksin), blokatorje kalcijevih kanalčkov (npr. verapamil, flunarizin), antiepileptike (npr. topiramata, valproat) (8).

Za omenjena starejša zdravila obstajajo dokazi o učinkovitosti, poleg tega gre večinoma za dostopna in poceni zdravila. Na žalost imajo naštetá zdravila pogoste stranske učinke, ki so lahko razlog za predčasno opuščanje preventivne terapije (8, 9).

Od zdravil, ki za preventivo migren delujejo preko zaviranja CGRP, imamo v Sloveniji na voljo monoklonska protitelesa, ki so erenumab, eptinezumab, fremanezumab in galkanezumab, od tako imenovanih malih molekul pa imamo na voljo rimegepant. Monoklonska protitelesa se vežejo bodisi na CGRP receptor (erenumab) bodisi na CGRP oz. ligand (eptinezumab, fremanezumab, galkanezumab). Rimegepant se veže na CGRP receptorje (10).

Zdravila, ki delujejo preko zaviranja CGRP, so se izkazala za učinkovita, poleg tega so ugodna z vidika neželenih učinkov (10). S strani Evropskega združenja za glavobol so npr. proti-CGRP monoklonska protitelesa priporočena kot prva linija terapije, vendar gre na žalost za dražja zdravila, zaradi česar prihaja do pogostih omejitev predpisovanja s strani plačnika oz. zdravstvenih zavarovalnic (11).

OPUŠČANJE PREVENTIVNEGA ZDRAVLJENJA

Po uvedbi preventivnega zdravljenja je potrebno dovolj dolgo jemanje. Za zanesljivo oceno učinkovitosti je lahko potrebno najmanj dva do tri mesece. Po strokovnih kriterijih je običajno svetovano vsaj pol leta trajajoče jemanje preventivnega zdravljenja. Pri oceni učinkovitosti zdravljenja je treba opredeliti komplanco s terapijo – slaba komplanca je lahko razlog za neuspeh preventivnega zdravljenja (6).

Komplanca s terapijo je lahko tudi pri najbolj onesposobljenih s kronično migreno slaba, po šestih mesecih lahko dosega od 26 % do 29 %, po 12 mesecih pa samo od 17 % do 20 %. Razlogi za slabo komplanco so različni; bolniki pogosto navajajo neželene učinke ali neučinkovitost (9).

Preventivno zdravljenje lahko opustimo iz različnih razlogov, kot so neželeni učinki, neučinkovitost, omejitev izpostavljenosti zdravilu ob dolgotrajni učinkoviti rabi ali individualni razlogi. Tako kot za uvedbo se je smiselno tudi za opustitev preventivnega zdravljenja odločiti individualno (12). Če imamo glede učinkovitosti zdravil za preventivo migrene na voljo številne znanstvene dokaze, pa je robustnih dokazov, na katerih bi temeljila odločitve o opustitvi preventivnih zdravil, relativno malo (5, 12). Prav tako je malo podatkov o učinku opustitve preventivnih zdravil (12).

Ob neželenih učinkih preventivnega zdravljenja lahko do odločitve o opustitvi zdravil pride relativno kmalu, sploh glede na to, da so na voljo številna različna zdravila (12). Opustitev je smiselna tudi, če preventivno zdravljenje ni učinkovito. Ob oceni o učinkovitosti je treba preveriti tudi komplanco s terapijo, trajanje zdravljenja in odmerek zdravila (6, 12).

Največja dilema se pravzaprav pojavi pri opustitvi preventivnih zdravil, ki so učinkovita. Razlog za opustitev učinkovitega zdravila, ki nima neželenih učinkov, bi lahko bilo izogibanje nepotrebnosti izpostavljenosti zdravilu (12). Migrena ima tekom življenja spremenljiv potek, prognoza je v splošnem ugodna, pri nekaterih migrenikih po opustitvi preventivnih zdravil število glavobolnih dni ostane isto, tako da je lahko takšna opustitev smiselna.

Številne tuje smernice priporočajo preventivno zdravljenje v trajanju od 6 do 12 mesecev (13, 14, 15). V vsakem primeru mora biti odločitev o opustitvi individualna.

Zgodnejša opustitev se zdi primernejša za migrenike z epizodno migreno in krajšim trajanjem migrene. V takšnih primerih je lahko od 6 do 12 mesecev zadostno trajanje preventivnega zdravljenja (5). Pri migrenikih z višjo frekvenco epizodne migrene ali kronično migreno ob začetku preventivnega zdravljenja ter s pomembnejšimi pridruženimi boleznimi se zdi smiselno daljše preventivno zdravljenje. V takšnih primerih je priporočeno vsaj 12-mesečno obdobje jemanja preventivne terapije, lahko tudi do 24 mesecev (5, 12).

Težji ali ranljivejši migreniki potrebujejo daljše preventivno zdravljenje zaradi sprememb centralnih poti procesiranja bolečine ob kroničnem glavobolu (16). Zaradi tveganja za recidiv je preventivno zdravljenje v trajanju vsaj dveh let priporočeno tudi pri glavobolu zaradi čezmerne uporabe zdravil (13).

Na individualne razloge, zaradi katerih bi bolniki opustili preventivna zdravila, pravzaprav kot zdravniki nimamo vpliva. V primeru nosečnosti preventivnih zdravil večinoma ne priporočamo (12). Možno je tudi, da zdravstvena zavarovalnica bolniku zdravil ne krije več, vendar je to težava, s katero se v Sloveniji praviloma ne srečujemo.

Pri proti-CGRP zaviralcih smernice Evropskega združenja za glavobol priporočajo razmislek o terapevtski pavzi oz. opustitvi po 12 do 18 mesecih učinkovite uporabe, ponovno uvedbo pa glede na morebitno ponovno pojavljanje migrene (11). Glede na ugoden profil neželenih učinkov so lahko proti-CGRP monoklonska protitelesa primernejša za dolgotrajno rabo od starejših preventivnih zdravil, vendar nimamo robustnih znanstvenih dokazov glede trajanja njihove uporabe. Smernice Evropskega združenja za glavobol temeljijo na strokovnem in tudi v tem primeru je smiselno individualno odločanje (12).

Po opustitvi uspešnega preventivnega zdravljenja se lahko migrenski glavoboli povrnejo. V tem primeru je smiselna ponovna uvedba preventivnega zdravljenja po splošnih smernicah.

ZAKLJUČEK

Migrena je pogosta bolezen, v globalnem merilu tudi pomemben razlog onesposobljenosti. Znatno delež migrenikov, ki bi bili po strokovnih kriterijih upravičeni do preventivnega zdravljenja, tega ne prejme. Na voljo imamo številna zdravila za preventivo migrene – tako starejša nespecifična kot novejša usmerjena.

Starejša nespecifična zdravila so dokazano učinkovita za preventivo migrene, vendar imajo pogosto neželene učinke, ki lahko vodijo v predčasno opuščanje preventivnega zdravljenja. Novejša usmerjena zdravila, ki delujejo preko zaviranja CGRP, so ugodnejša z vidika neželenih učinkov.

Številne strokovne smernice priporočajo trajanje preventivnega zdravljenja s starejšimi nespecifičnimi zdravili od 6 do 12 mesecev. Takšno trajanje preventivnega zdravljenja je lahko primerno za migrenike s krajšim trajanjem migrene in manjšim številom migrenskih dni. Za migrenike z daljšim trajanjem migrene, večjim številom glavobolnih dni in pridruženimi boleznimi je lahko primerno daljše trajanje preventivnega zdravljenja, od 12 do 24 mesecev. Daljše trajanje je priporočeno tudi pri glavobolu zaradi čezmerne uporabe protibolečinskih zdravil.

Evropske smernice priporočajo uporabo proti-CGRP monoklonskih protiteles v trajanju od 12 do 18 mesecev.

LITERATURA

1. GBD 2021 Nervous System Disorders Collaborators. *Global, regional, and national burden of disorders affecting the nervous system, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021*. *Lancet Neurol*. 2024; S1474-4422(24)00038-3.
2. Eli Lilly and Company [internet]. 2017 Migraine Impact Report: executive summary. 2018 [citirano marca 2024]. Dosegljivo na: https://olifaxmedical.com/wp-content/uploads/2021/05/ExecutiveSummary_2017-Migraine-Impact-Report.pdf
3. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). *The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version)*. *Cephalalgia*. 2013; 33(9): 629-80.
4. Schwedt TJ. Chronic migraine. *BMJ*. 2014; 348: g1416.
5. Gossrau G, Förderreuther S, Ruscheweyh R et al. Konsensusstatement der Migräne- und Kopfschmerzgesellschaften (DMKG, ÖKSG & SKG) zur Therapiedauer der medikamentösen Migräneprophylaxe. *Nervenarzt*. 2023 Apr; 94 (4): 306-317.
6. Steiner TJ, Martelletti P. Aids for management of common headache disorders in primary care. *J Headache Pain*. 2007; 8 Suppl 1: S2.
7. Lipton RB, Silberstein SD. Episodic and chronic migraine headache: breaking down barriers to optimal treatment and prevention. *Headache*. 2015; 55 Suppl 2: 103-22; quiz 123-6.
8. Tzankova V, Becker WJ, Chan TLH. Pharmacologic prevention of migraine. *CMAJ*. 2023; 195(5): E187-E92.
9. Schwedt TJ. Preventive Therapy of Migraine. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2018; 24 (4, Headache): 1052-65.
10. Haghdoust F, Puledda F, Garcia-Azorin D, et al. Evaluating the efficacy of CGRP mAbs and gepants for the preventive treatment of migraine: A systematic review and network meta-analysis of phase 3 randomised controlled trials. *Cephalalgia*. 2023; 43 (4): 3331024231159366.
11. 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.
12. Al-Hassany L, Lyons HS, Boucherie DM, et al. c. *J Headache Pain*. 2023; 24 (1): 9.
13. Diener HC. Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne. In: *S1-Leitlinie. Deutsche Gesellschaft für Neurologie et al., eds. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Stuttgart: Thieme; 2012. p. 688-717.
14. Ahmed F, Bahra A, Tyagi A, et al [Internet]. National Headache Management System for Adults. British Association for the Study of Headache (BASH). 2019 [citirano marca 2024]. Dosegljivo na: https://www.bash.org.uk/downloads/guidelines2019/02_BASHNationalHeadache_Management_SystemforAdults_2019_guideline_vers1.pdf.
15. Pringsheim T, Davenport WJ, Mackie G, et al. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. *Can J Neurol Sci*. 2012; 39 (2 Suppl 2): S1-59.
16. Krimmel SR, DeSouza DD, Keaser ML, et al. Three Dimensions of Association Link Migraine Symptoms and Functional Connectivity. *J Neurosci*. 2022; 42 (31): 6156-66.



BORNA VUDRAG

dr. med., spec. nevrologije

Borna Vudrag je diplomiral na Medicinski fakulteti Univerze v Ljubljani leta 2012. Specializacijo je opravil na Nevrološki kliniki Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana. Od leta 2021 je zaposlen v Splošni bolnišnici Izola. Redno sodeluje na domačih in tujih strokovnih srečanjih, večinoma s prispevki s področja možganskožilnih bolezni in glavobola.



BOLNIK Z MIGRENO V KLINIČNI PRAKSI ZDRAVNIKA DRUŽINSKE MEDICINE

MIGRAINE PATIENT IN THE CLINICAL PRACTICE OF THE FAMILY MEDICINE DOCTOR

Mihaela Strgar Hladnik

POVZETEK

Migrena je pogost primarni onesposablajoč glavobol, ki močno prizadene približno 15 % odrasle populacije. Navkljub izdelanim diagnostičnim merilom in smernicam za vodenje bolnika z migreno veliko bolnikov ne prejme ustrezne diagnoze in zdravljenja. Zdravstvena oskrba, usmerjena na bolnika, in opolnomočen bolnik sta bistvenega pomena za uspešno zdravljenje.

Ključne besede: migrena, opolnomočen bolnik, usmerjena na bolnika, zdravnik družinske medicine, zdravstvena oskrba.

ABSTRACT

The migraine is a common primary disabling headache that severely affects approximately 15% of the adult population. Despite the developed diagnostic criteria and guidelines for the management of patients with migraine, many patients are not properly diagnosed and treated. Patient-centered healthcare and an empowered patient are essential to ensure successful treatment.

Keywords: migraine, empowered patient, family doctor, patient-centered healthcare.

UVOD

Migrena je onesposablajoč primarni glavobol, katerega prevalenca v svetu znaša približno 15 % v odrasli populaciji (1). Izraža se kot ponavljajoč napad glavobolov s pridruženimi simptomi (2). Približno tretjina bolnikov ima pred glavobolom občasno ali vedno prehodno nevrološko motnjo, imenovano avra (3, 4). Zdravljenje migrene zajema zdravljenje akutnih glavobolov, preventivno zdravljenje in nefarmakološko zdravljenje (5, 6). Navkljub različnim terapevtskim možnostim in izdelanim diagnostičnim merilom ostaja veliko bolnikov z migreno brez ustrezne diagnoze in brez ustreznega zdravljenja (7). Za izboljšanje oskrbe bolnikov z migreno je bil izdelan pristop k diagnozi in zdravljenju v desetih korakih (8). Bistvenega pomena za uspešno vodenje bolnika z migreno sta osredotočenost na bolnika in opolnomočen bolnik, ki poseduje znanje o migreni, pozna svojo bolezen in sodeluje z zdravnikom družinske medicine.

AKUTNI MIGRENSKI NAPAD

Akutni migrenski napad je sestavljen iz premonitorne faze, ki se začne pred avro ali glavobolom, avre, glavobola in postdromalne faze (2). Zdravnik družinske medicine (ZDM) postavi diagnozo migrene in razloži bolniku faze glavobola (5, 9). Pri oskrbi, usmerjeni na bolnika, bolnik in ZDM skupaj opredelita realne cilje zdravljenja, bolnikove potrebe ter izdelata strategijo za zdravljenje (8). Bistvenega pomena je dogovor o tem, kako se bo zdravljenje spremljalo. Bolnik mora prepoznati individualne lastnosti svoje migrene z vodenjem dnevnika (10). Zavzetost za vodenje dnevnika, zlasti v družinski medicini, znaša komaj 46 %.

Premonitorna faza – trajanje od nekaj ur do dni (11)

Patofiziologija začetka migrenskega napada ni dovolj znana. V prodromalni fazi je lahko bolnik utrujen, ima motnje razpoloženja, zeha, ima povečan apetit ali željo do določene hrane, pogosto urinira, lahko ga motita svetloba in zvok ter lahko ima rinorejo, solzenje, napade vročine in znojenja. Bolniki si lahko v tej fazi pomagajo z zmanjšanjem stresa, ki neugodno vpliva na vse faze migrenskega napada. Stres zmanjšujejo urejen zdrav način življenja in enakomeren dnevni urnik, redna zdrava sredozemska prehrana in pitje zadostnih količin tekočine, izogibanje stresnim situacijam in stradanju, aerobna telesna vadba trikrat tedensko po 40 minut, sprostitvene tehnike, joga in čuječnost (9, 12).

Avra – trajanje 4–60 min

Približno tretjina bolnikov doživi pred glavobolom avro (2). Več kot 90 % bolnikov doživi vizualno avro: skotome, cikcakaste črte, bliskanje, videz mlečnega stekla. Senzorični znaki so unilateralni v obliki parestezij po obrazu ali roki (13). Manj običajne so motnje govora, mišična oslabeledost in retinalni simptomi. Bolnik lahko doživi samo avro, po avri glavobol ali občasno glavobol brez avre.

Glavobol – trajanje 4–72 ur

Značilna je zmerna do huda enostranska bolečina, utripajoča, s pridruženo slabostjo in bruhanjem ter občutljivostjo na zvok in svetlobo. Med napadi bolniki nimajo nevroloških simptomov (2). ZDM opredeli bolnikov glavobol in izključi življenjsko nevarne in druge glavobole na podlagi anamneze, kliničnega pregleda in upoštevanja znakov »rdeče zastave« (2, 12, 13). V dogovoru z bolnikom ZDM uvede zdravilo upoštevajoč bolnikove želje, sočasne bolezni in možnosti akutnega zdravljenja (14). Bolniku predstavi načrt zdravljenja in sledenja, možne stranske učinke zdravila ter pričakovane prednosti in slabosti izbranega zdravila. Večina bolnikov si predstavlja, da bo predpisano zdravilo pozdravilo migreno (15). Bolnika opozorimo na morebitne znake sekundarnih

glavobolov, pri čemer svetujemo obisk pri ZDM (16, 17). Opolnomočen bolnik je bistven za uspeh zdravljenja. Z uporabo dnevnika, tudi v sodobni elektronski obliki, spoznava sprožilne dejavnike za glavobol in učinkovitost zdravljenja (18). Poznavanje sprožilnih dejavnikov je pomembno, vendar v splošni populaciji precenjeno (19). Menstruacija in hormonske spremembe so najpomembnejši sprožilec glavobola, ker ima 80 % migrenskih bolnic glavobol ob menstruaciji (20). Znani so še številni sprožilci, kot so kava, alkohol, aspartam, sprememba vremena, sprememba nadmorske višine bivanja in spremenjen ritem spanja, ki pa so individualno izraženi. Nekaterim sprožilcem se lahko bolniki izognejo, drugim ne (21). Bolnike opozorimo, da je dovoljen dnevni vnos cafetina okoli 200 mg/dan in da se kava uživa redno v enakih količinah. Aspartam se nahaja v nekaterih sirih s plesnijo in kitajski hrani, česar naj se raje izogibajo. Redni dnevni urnik z zadosti spanja, rednimi dnevnimi obroki, brez stradanj in z zadostnim vnosom tekočin lahko pripomore k izogibu migrenskega akutnega napada. Nepravilnosti temporomandibularnega sklepa in slaba posturalna drža vratu lahko poslabšajo migreno (9). Zdravila za zdravljenje akutnega migrenskega napada obsegajo enostavne analgetike, nesteroidne antirevmatike, triptane, ditane in gepante. Proti slabosti in bruhanju uporabljamo antiemetike. Uporablja se zdravilo v primerni obliki v ustreznem odmerku, ki je učinkovito in ima najmanj stranskih učinkov (22, 23, 24). Triptani so specifično zdravilo za zdravljenje migrene in se vzamejo takoj ob začetku glavobola (25, 26). Bolnike je treba seznaniti z morebitnimi stranskimi učinki triptana, zgodnjem jemanju ob začetku glavobola, možnostjo jemanja različnih oblik in ob neuspešnem zdravljenju prvega triptana zamenjavi z drugim triptanom. Pri pogostih in dolgo trajajočih migrenskih glavobolih obstaja nevarnost prekomerne uporabe triptanov in nastanka glavobola zaradi prekomerne uporabe analgetikov (27). Če bolnik potrebuje več kot 8 tbl triptana/mesec, naj se oglasi pri ZDM, ki bo ocenil potrebo po jemanju preventivnih zdravil. Gepante, specifično zdravilo za migreno, lahko predpišejo ZDM ob neuspehu zdravljenja z dvema zdraviloma iz različnih skupin za akutno zdravljenje. V primerjavi s triptani so manj učinkoviti, vendar varnejši z manj stranskimi učinki (28).

Postdromalna faza - trajanje do 24 ur

O vsaj enem neglavobolnem simptomu je poročalo 81 % bolnikov. Najpogostejši so bili utrujenost, zmanjšana sposobnost koncentracije in otrdel vrat. Poročali pa so tudi o slabosti in bruhanju, zehanju, žeji, pogostem uriniranju ali zaprtju ter oteženem govoru, razmišljanju, pisanju in branju (29). V tej fazi lahko bolnik počiva v temni, tihi sobi.

Osredotočenost na bolnika zajema dogovor med bolnikom in ZDM o kontrolnem pregledu, spremljanju učinkovitosti in stranskih učinkih zdravila z dnevnikom ter o poduku, kdaj naj pride izredno k ZDM: ob znakih »rdeče zastave«, resnih stranskih učinkih zdravila ter spremenjenem in poslabšanem glavobolu (30).

PREVENTIVNO ZDRAVLJENJE

Učinkovita zdravila za preventivno zdravljenje so antikonvulzivi, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, ACE-zaviralci, antagonisti angiotenzinskih receptorjev, zaviralci kalcijevih kanalov, antidepressivi, botulin toksin in monoklonska protitelesa proti genu, povezanem s kalcitoninom (zaviralci CGRP) (31). Preventivno zdravilo predpišemo; kadar so glavoboli pogosti in dolgotrajni (več kot dva migrenska dneva na mesec), kadar ima bolnik kontraindikacije za akutna zdravila ali so se izrazili stranski učinki akutnega zdravila, kadar akutna zdravila niso učinkovita, kadar bolnik akutna zdravila prekomerno jemlje ter na željo bolnika (31, 32). Za klasična preventivna zdravila, ki jih lahko predpiše ZDM, veljata postopno uvajanje z začetkom z najnižjim odmerkom zdravila in preizkušanje učinkovitosti zdravila vsaj dva do tri mesece. Adherenca bolnikov za jemanje preventivnih zdravil vsak dan je velik problem in bolniki zdravila opuščajo zaradi režima jemanja in stranskih učinkov zdravil (12, 33). Cilj preventivnega zdravljenja je zmanjšanje pogostnosti ali dni migrenskih glavobolov vsaj za 50 % (34). Po šestih do dvanajstih mescih se poskusi ukiniti preventivno zdravilo. Izbira preventivnega zdravila je odvisna tudi od sočasnih bolezni, ki jih ima bolnik (35). Adherenca bolnika se poveča, če ZDM razloži potek zdravljenja in naroči redne preglede/konzultacije o obvladovanju migrene, ga spodbuja k spremljanju migrene z dnevnikom in opozori na morebitne stranske učinke zdravila. Jasno mu mora razložiti, da je migrena kljub zdravljenju kronična bolezen in da je cilj preventivnega zdravljenja čim bolj zmanjšati pogostnost, trajanje in jakost migrenskih napadov. 51 % bolnikov pričakuje, da bo migrena ozdravljena in 80 % bolnikov pričakuje znatno zmanjšanje migrenskih glavobolov (36). Bolniki si želijo svetovanja po telefonu (48 %), elektronski pošti (44 %), informacij na spletni strani (41 %) in papirnatih informativnih gradiv za bolnike (33 %).

Bolniki si pomagajo tudi z akupunkturo, ki ima omejene dokaze o učinkovitosti, vendar pa je za nekatere bolnike koristna (12, 37). Drugi fizikalni pripomočki se pri zdravljenju migrene niso izkazali za koristne. Čaji in zelišča se ne priporočajo zaradi možnih interakcij z zdravili in majhnih dokazov o njihovi učinkovitosti (38). Omejeni dokazi obstajajo za učinkovitost belega vratiča in ingverja. Bolniki si lahko pomagajo tudi z magnezijem, riboflavinom, koencimom Q10, vendar so dokazi o njihovi učinkovitosti šibki (39).

NAPOTITEV K SPECIALISTOM

Nevroloških slikovnih preiskav ne potrebujejo bolniki z jasno anamnezo in klinično sliko glavobola, tisti z normalnim nevrološkim statusom in tisti, ki so brez znakov »rdeče zastave« (40). Nujna napotitev k nevrologu je vedno potrebna ob znakih »rdeče zastave«. K nevrologu napoti ZDM v primeru nejasne diagnoze, uvedbe preventivnih zdravil tretjega reda, nepojasnjene spremembe intenzitete, trajanja in pogostnosti glavobolov, kroničnih glavobolov in nekaterih sočasnih bolezni (9, 22, 41).

ZAKLJUČEK

ZDM prvi sodeluje z bolnikom z migreno. Opolnomočen bolnik, ki pozna svojo migreno in aktivno sodeluje pri obravnavi in zdravljenju bolezni, je bistven za učinkovito zdravljenje.

LITERATURA

1. *GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2016. Lancet Neurol. 2019; 459–80.*
2. *Headache Classification Committee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018; 38: 1–211.*
3. *Rasmussen BK, Olsen J. Migraine with aura and migraine without aura: an epidemiological study. Cephalalgia. 1992; 221–8.*
4. *Hansen JM, Lipton RB, Dodick DW at al. Migrante headache is present in the aura phase. Neurology. 2012; 79: 2044–9.*
5. *Matchar DB, Young WB, Rosenberg JH, et al. Evidence-based guidelines for migraine headache in the primary care setting: pharmacological management for acute attack. Ame Aca Neurol. 2000; 1–58.*
6. *Pringsheim T, Davenport W, Mackie G, et al. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. Can J Neurol Sci. 2021; 39:S1.*
7. *Katsarava Z, Mania M, Lampl C, at al. Pure medical care for people with migraine in Europe- evidence from teh Eurolith study. J Headache Pain. 2018; 19: 10.*
8. *Eigenbroadt AK, Ashina H, Khan S, at al. Diagnosis and management of migraine in ten steps. Neurology. 2021; 17: 501–14.*
9. *Aquilar-Shea AL, Diaz-de-Teran J. Migraine review for general practice. Aten Primaria . 2021; 54: 1–8.*
10. *Phillip D, Lyngberg A, Jensen R. Assesment of headache diagnosis. A comperative population study of a clinical interwiev with a diagnostic headache diary. Cephalalgia. 2007; 27: 1–8.*
11. *Karsan N, Godsby PJ. Biological insights from premonitory symptoms of migraine. Neurology. 2018;14: 699–710.*
12. *Steiner TJ, Jensen R, Katsarava Z, at al. Aids to management of headache disorder in primary care (2nd edition). J Headache Pain. 2019; 57: 1–52.*
13. *Russell MB, Olesen J. A nosographic analysis of the migraine aura in a general population. Brain. 1996; 119: 366–61.*
14. *Scher AL, Bigal ME, Lipton RB. Comorbidity of migraine. Curr Opin Neurol. 2005; 18(3): 305–10.*
15. *Lipton RB, Munjal S, Buse DC, at al. Unmet acute treatment needs from the Migraine in America Symptoms and Treatment Study. Headache. 2019; 59: 1310–23.*
16. *Wolkin Friedman B, Grosberg BM. Diagnosis and management of primary headache disorders in the emergency department setting. Emerg Med Clin North Am. 2009; 27 (1): 71–86.*
17. *Becker WJ, Findley T, Moga C, Scott NA, Harstall C, Tanenzer P. Guidaline for primary care management of headache in adults. Clinical review. Can Fam Phisicyan. 2015; 61: 670–9.*
18. *Sances G, Allena M, et al. The usefulness and applicability of a basic headache diary before first consultation: results of a pilot study conducted in two centres. Cephalalgia. 2008; 28: 1023–30.*

19. Lipton RB, Pavlović JM; Haut SR, et al. Methodological issues in studying trigger factors and premonitory features of migraine. *Headache*. 2014; 54: 1661–9.
20. McGregor EA. Menstrual migraine: a clinical review. *J Fam Plan Reprod Health Care*. 2007; 33: 36–47.
21. Marmura MJ. Triggers, protectors, and predistors in epizodic migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2014; 54: 1661–9.
22. Fontebasso M. Diagnosis, assessment and management of headache. *Prescriber*. 2016; 3 (37): 35–45.
23. Vuković Cvetković V, Bašić Kes v, Šerić V, et al. Evidence based guidelines for treatment of primary headache-2012 update. *Acta Clin Croat*. 2012; 51: 323–78.
24. Matchar DB, Young WB, Rosenberg JH, et al. Evidence-based guidelines for migraine headache in the primary care setting: pharmacological management for acute attack. *Ame Aca Neurol*. 2000; 55: 1–58.
25. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, et al. Oral triptans (serotonin 5-HT 1B/1D agonist) in acute migraine treatment: a metaanalysis of 53 trials. *Lancet*. 2001; 358: 1668–75.
26. Dodick D, Lipton R, Silberstein S, S. Oportunity for early inteventionin a clinical trial setting. *Cephalalgia*. 2007; 27: 1182–96.
27. Katsarava Z, Muessig M, Dzagnidze A, et al. Medication overuse headache: rates and predictors for relapse in a 4-year prospective study. *Cephalalgia*. 2005; 25: 12–5.
28. 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: 737–45.
29. Giffin NJ, Lipton RD, Silberstein SD, Olswn j, Goadsby PJ. The migraine postdrome. *Neurology*. 2016; 87: 309–313.
30. American College for Emergency Physicians (ACEP). Critical issues in evaluation and management of patients presenting to the emergency departement with acute headache. *Ann Emerg Med*. 2002; 39: 108–22.
31. Ramadan NM, Silberstein SD, Freitag FG, et al. Evidence-Based Guidelines in the Primary Care Setting: Pharmacological Management for Prevention of Migraine, 2012 [cited 2013 May]. Available at: <http://www.aan.com>.
32. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, et al. AMPP Advisory Group. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007; 68: 343–9.
33. Yeaw J, Brenner JDS, Walt JG, et al. Compering adherence and persistence across 6 chronic medication class. *J Manag Care Pharm*. 2009; 15: 728–740.
34. Silberstein SD. Preventive migraine treatment. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2015; 21: 973–89.
35. Scher AL, Bigal ME, Lipton RB. Comorbidity of migraine. *Curr Opin Neurol*. 2005; 18 (3): 305–10.
36. Munksgaard SB, Allena M, Tassorelli C, et al. What do the patients with medication overuse headache expect from treatment and what are the preferred sources of information? *J Headche Pain*. 2011; 12: 91–6.
37. Biondi DM. Physical treatments for headache: a structured review. *Headache*. 2005; 45 (6): 738–46.
38. Becker WJ, Findley T, Moga C, Scott NA, Harstall C, Tanenzer P. Guidaline for primary care management of headache in adults. Clinical review. *Can Fam Phisicyan*. 2015; 61: 670–9.
39. Sun-Edelstein C, Maulskop A. Foods and supplements in the management of migraine headaches. *Clin J Pain*. 2009; 25: 446–52.
40. Fontebasso M. Diagnosis, assessment and management of headache. *Prescriber*. 2016; 3 (37): 35–45.
41. Žvan B, Zaletel M, Pogačnik T. Slovenske smernice za obravnavo migrene 2006. Ljubljana: Sekcija za glavobol-Združenje nevrologov Slovenije, Slovensko zdravniško društvo, 2006.



MIHAELA STRGAR HLADNIK

dr. med., spec. splošne medicine

Mihaela Strgar Hladnik, dr. med., je specialistka splošne medicine, zaposlena za polni delovni čas v Zdravstvenem domu Ljubljana. Med študijem na Medicinski fakulteti v Ljubljani je sodelovala pri raziskovalnem delu in leta 1990 skupaj s soavtorico Suzano Kert prejela Prešernovo nagrado Medicinske fakultete za delo »Vpliv zvočnih dražljajev na višino krvnega tlaka«. Sodelovala je pri uvajanju prvih antikoagulantnih ambulant na primarni ravni in je od leta 2001 do leta 2021 delala v specialistični antikoagulantni ambulanti v Zdravstvenem domu Bežigrad. Na Medicinski fakulteti v Ljubljani sodeluje na Katedri za družinsko medicino kot zunanja predavateljica in predava o glavobolih in migreni. Je mentorica študentom in specializantom na dodiplomskem in podiplomskem pouku Medicinske fakultete v Ljubljani. Kot vabljen predavateljica in organizatorica sodeluje na različnih strokovnih srečanjih in spletnih izobraževanjih za zdravnike družinske medicine.



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

Smernice preventivnega zdravljenja migrene iz leta 2022 ponujajo pregled razpoložljive medikamentne terapije, za katero so zbrani ustrezni dokazi glede učinkovitosti in varnosti. Namen preventivnega zdravljenja migrene je zmanjšati pogostost, težavnost in trajanje migrenskih napadov ter zmanjšati pojavnost glavobolov zaradi pretirane uporabe analgetikov in protimigrenskih zdravil. Preventivna terapija migrene je učinkovita, ko je pogostnost napadov zmanjšana za 50 % ali več pri epizodni in za 30 % ali več pri kronični migreni.

V preventivi migrenskih glavobolov lahko uporabimo peroralna netarčna zdravila (beta blokatorje, kalcijeve antagoniste, antikonvulzive, antidepresive) z več ali manj neželenimi učinki ter boljšo ali slabšo učinkovitostjo. Peroralno preventivno zdravljenje je možno tudi z rimegepantom, ki ga lahko istočasno uporabimo tudi za akutno zdravljenje migrene. Dokazano učinkovito je tudi zdravljenje z onabotulin toksinom A.

Prve smernice za uporabo monoklonskih protiteles s tarčnim delovanjem na CGRP molekulo (calcitonin gene-related peptid) v profilaksi 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 CGRP pot so priporočena za preventivno zdravljenje migrene in tudi ob dolgotrajni uporabi kažejo učinkovitost ter varnost.

Ključne besede: klinične smernice, monoklonska protitelesa, peroralna zdravila, pot, povezana z genom za kalcitonin, preventiva, rimegepant.

ABSTRACT

The purpose of preventive treatment of migraine is to reduce the frequency, severity and duration of migraine attacks and to prevent headaches caused by the overuse of analgesics and migraine medications. Migraine preventive treatment is said to be effective when the frequency of attacks is reduced by 50% or more for episodic migraine and by 30% or more for chronic migraine. In preventive therapy substances that are administered orally (beta-blockers, calcium antagonists, anticonvulsants, antidepressives) can be used. Peroral preventive therapy is now possible also with rimegepant, which can be used also as an acute treatment for migraine attacks. The efficacy of onabotulinumtoxinA for the prevention of chronic migraine it is also proven to be well established.

The first guidelines on 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 randomised 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, galcanezumab and eptinezumab) in the treatment of episodic and chronic migraine is moderate and strong, respectively, which has enabled the publication of the new and 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, peroral antimigraine drugs, prevention.

UVOD

Preventivno zdravljenje migren se je po uvedbi monoklonskih protiteles s tarčnim delovanjem na peptid, povezan z genom za kalcitonin, ali CGRP receptor (skupaj jih imenujemo CGRP mPt) močno spremenilo. Te molekule predstavljajo nov razred zdravil, ki so bila specifično razvita za preventivno zdravljenje migren. Leta 2019 je EHF izdalo prve smernice za uporabo CGRP-mPt v preventivi migren pri odraslih (1), leta 2022 pa so se po objavi

randomiziranih kontroliranih študij (RCT) ter podatkov iz realnega sveta (RWD) odločili te smernice nadgraditi.

Smernice 2022 v preventivni terapiji zajemajo tudi z dokazi podprto zdravljenje s peroralnimi nespecifičnimi in specifičnimi zdravili ter uporabo onabotulin toksina A.

Izbira profilaktičnega zdravljenja temelji na več pogojih, kot so učinkovitost, tolerabilnost, razpoložljivost, cena, bolezenske komorbidnosti in mnenje bolnika. Pomembno je dejstvo, da je bila večina zdravil testirana v RCT, ki so bile slabo zasnovane in ne dovolj velike. **Z dokazi podprta učinkovitost pri kronični migreni je dokumentirana za topiramat, onabotulin toksin A in mPt proti receptorju ali ligandu CGRP (2, 3).** Odgovor na zdravljenje se najboljše ocenjuje v obliki znižanja mesečnih migrenskih dni (MMD), adherence zdravljenja in pojava neželenih učinkov (4). Drugi pomembni odzivi so: znižanje bolečine ob akutnih napadih, z migreno povezano breme in uporaba akutnih zdravil.

PREVENTIVNO ZDRAVLJENJE MIGRENE S PERORALNIMI ZDRAVILI IN ONABOTULIN TOKSINOM A

Antidepresivi

V to skupino spadata antidepresiva – amitriptilin in venlafaksin. Amitriptilin je v preventivi migrene pokazal podobno ugoden učinek kot topiramat, le nekaj študij je podprlo uporabo venlafaxina (5–7). Običajni neželeni učinki amitriptilina so pridobitev telesne teže, vrtoglavica in zaprtje. Amitriptilin je v široki uporabi po vsem svetu, priporoča se ga pri komorbidni depresiji ali motnjah spanja (7–10).

Antihipertenzivi

Beta blokatorji so v svetu v široki uporabi (11–13). Pozitivni dokazi obstajajo za propranolol, metoprolol in atenolol. Kandesartan je bil v eni študiji dokazano enako učinkovit kot propranolol (14).

Antikonvulzivi

Dokazano učinkovita sta topiramat in valproat, njun varnostni profil pa je spremenljiv (2). Valproata se zaradi teratogenosti naj ne uporablja pri ženskah v rodni dobi ali med načrtovanjem nosečnosti oziroma nosečnostjo. Prednost glede izbire ima topiramat, ker ne povzroča pridobivanja telesne teže, ima pa tudi večjo kakovost in moč dokazov glede učinkovitosti. V metaanalizi 9 RCT je bil topiramat superioren proti placebo v merjenju števila MMD (15–17).

Običajni stranski učinki so znižanje telesne teže, utrujenost, navzea, depresija, kognitivne težave ter parestezije.

Flunarizin

Flunarizin je blokator kalcijevih kanalov, ki se je v nekaterih metaanalizah pokazal kot učinkovit v preventivi epizodne migrene (18). Najpogostejši stranski pojavi so pridobitev telesne teže, utrujenost, navzea in zaprtje. Zelo redko se lahko pojavi parkinsonizem, vendar predstavlja resen stranski učinek.

Zdravila v preventivi migrene z nizko stopnjo dokazov

Zdravila v preventivi migrene z nizko stopnjo dokazov so acetilsalicilna kislina, magnezij, riboflavin, koencim Q10, levetiracetam, gabapentin, nekateri sartani in ACE inhibitorji (19–27).

Rimegepant (preventivno in ob akutnem napadu)

Je CGRP antagonist, učinkovit v preventivi epizodne migrene, primeren je za bolnike, pri katerih je bila druga preventivna terapija neučinkovita, ki je niso prenašali ali kadar obstajajo kontraindikacije. Ima dobro tolerabilnost (28–30).

Lamotrigin, flunarizin ali topiramam

Lamotrigin, flunarizin ali topiramam so se pokazali učinkoviti pri migrenskih avrah (31–33).

Onabotulin toksin A

Študija PREEMPT (1384 bolnikov) (34, 35) je dokazala učinkovitost pri kronični migreni in pretirani uporabi analgetikov in antimigrenikov. Zdravljenje naj poteka z dvema do tremi cikli terapije v trimesečnih intervalih. Ob dobrem odzivu je lahko interval tudi štirimesečni ali pa lahko sledi poskusna prekinitvev zdravljenja.

METODE PRI OBLIKOVANJU SMERNIC IN STROKOVNIH PRIPOROČIL GLEDE UPORABE MPT (MONOKLONSKIH PROTITELES)

EHF je ustanovil delovno skupino, v kateri je zbral 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 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) (36, 37).

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 (38).

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 GRADE sistema, zato so priporočila nastala na osnovi mnenj izbranih članov strokovne skupine. Za oblikovanje končnega mnenja strokovnjakov je bilo potrebno vsaj 70-% 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 3 PICO vprašanja. Fazi II in III RCT (Randomized Controlled Studies) sta primerjali kateri koli CGRP mPt s placebom. Upoštevani so bili registrirani odmerki mPt in 23 študij je bilo primernih za obravnavo PICO vprašanj (39–61).

PICO (Population, Intervention, Comparison, Outcome) vprašanja

Je profilaktično zdravljenje epizodne migrene s CGRP mPt v primerjavi s placebom učinkovito in varno?

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

Kakovost dokazov: zmerna do visoka

Moč dokazov: velika

Za odgovor na to vprašanje so pregledali 15 ustreznih študij, ki ponujajo zmerno do visoko raven kakovosti dokazov. Vsa preučevana mAb so v korist zdravljenja pokazala pomembno učinkovitost brez pomembnih varnostnih signalov.

Je profilaktično zdravljenje kronične migrene s CGRP mPt v primerjavi s placebom učinkovito in varno?

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

Kakovost dokazov: zmerna do visoka

Moč dokazov: velika

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

Je profilaktično zdravljenje migrene s CGRP mPt v primerjavi z drugimi profilaktičnimi zdravljenji učinkovitejše in/ali bolj tolerabilno?

Pri posameznikih z epizodno ali kronično migreno v preventivi priporočamo erenumab napram topiramatu.

Kakovost 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-% ugodni 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 na erenumabu kot na topiramatu. Več kot 50-% zmanjšanje MMD je bilo na erenumabu pri 55,4 % opazovanih, v skupini na topiramatu pa je ta odstotek znašal 31,2 %, kar je bilo klinično pomembno. 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 pomembno.

STROKOVNA MNENJA

Kdaj naj se pri posameznikih z migreno uvede zdravljenje z mPt?

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

Klinični dokazi

Prejšnje smernice EHF so svetovale uvedbo CGRP mPt kot tretjo linijo zdravljenja kronične migrene, in sicer pri migrenikih, kjer ni bilo ugodnega odziva, kjer je bilo prisotno pomanjkanje tolerance ali compliance na vsaj dve kategoriji predhodnih nespecifično delujočih profilaktičnih zdravil (1). V fazi II in III študij CGRP mPt je bilo 46,3 % posameznikov z migreno naivnih oziroma brez predhodne anamneze neuspeha drugih zdravil (41–44, 50–54, 58, 60).

Po objavi smernic leta 2019 so bila v Evropi razpoložljiva CGRP mPt in podatki iz realnega sveta potrjujejo učinkovitost teh zdravil izven RCT (62–65). Tolerabilnost in varnost sta bili odlični, aderenza na zdravljenje pa pomembno boljša v primerjavi z oralnimi zdravili (66–68).

Razlogi za uvajanje CGRP mPt v prvi liniji so:

- Stranski učinki so bili vzrok prekinitve terapije pri migrenikih zlasti pri uporabi amitriptilina, valproata in topiramata (68).
- CGRP mPt odlikujeta poleg izrazito boljšega profila stranskih učinkov tudi visoka učinkovitost ter enostavnost uporabe. To jih uvršča v terapijo prve linije (69).
- CGRP mPt 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 mPt odlagalo. Nevrolog oziroma specialist za migreno mora individualno presoditi bolnikovo stanje, pridružene bolezni, razloge in preference, ali naj se CGRP mPt uporabijo v prvi liniji zdravljenja migrene.

Kako se odločiti glede druge profilaktične terapije migrene pri tistih posameznikih, ki prejemajo CGRP mPt?

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

Klinični dokazi

Dokazi glede zdravljenja migrenikov z drugimi oralnimi zdravili skupaj s CGRP mPt 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 mPt dosežejo 50-% odziv, še vedno pa ostaja pojav rezidualnih migrenskih in glavobolnih dni (70). Končna odločitev se prepušča individualni presoji lečечега nevrologa.

Kdaj naj se pri pacientih na CGRP mPt najprej ocenjuje učinek terapije?

Pri posameznikih z epizodno ali kronično migreno, ki so na novo pričeli s terapijo s CGRP mPt, 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 mPt hitro, zato se lahko učinek pojavi znotraj prvih dni oziroma enega tedna po uvedbi (64, 71–79).

Podatki RCT in iz realnega sveta kažejo, da se lahko z nadaljnjo uporabo CGRP mPt poveča učinkovitost zdravljenja tudi pozneje (64, 78–81). Po treh mesecih je mogoče relevantno ocenjevati odziv na zdravljenje pri večini migrenikov (64, 78–80, 82). Pri nekaterih se lahko učinek pojavi šele pozneje, zato se lahko optimalno delovanje CGRP mPt ocenjuje tudi po dodatnih treh mesecih, to pomeni po skupno šestih mesecih od uvedbe CGRP mPt.

Kdaj naj se zdravljenje z mPt pri migrenikih prekine?

Pri posameznikih z epizodno ali kronično migreno se svetuje prekinitev zdravljenja s CGRP mPt po 12–18 mesecih kontinuirane terapije. Če je potrebno, 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 mPt so zaradi odlične tolerabilnosti primernejši za dolgoročnejšo uporabo. Zaenkrat ni študij, iz katerih bi lahko pridobili dokaze glede optimalnega trajanja terapije CGRP mPt. Zelo verjetno ne obstaja posplošeno navodilo o trajanju terapije. Potrebna je presoja od primera do primera.

Ali naj se posameznikom z migreno in pretirano uporabo analgetikov in triptanov ponudi zdravljenje s CGRP mPt?

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

Klinični dokazi

Vse RCT s področja kronične migrene so vključevale tudi posameznike z migreno in prekomerno uporabo protibolečinskih in protimigrenskih zdravil (45, 49, 52, 54, 55). Učinkovitost vseh štirih CGRP mPt je bila neodvisna od tega, ali je bolnik pretirano uporabljal zdravila ali ne (83–85).

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

Poleg RCT tudi podatki iz realnega sveta za posameznike s pretirano uporabo analgetikov kažejo na visoko učinkovitost CGRP mPt, četudi brez predhodno izvedene detoksifikacije (62, 86); prav tako odziv na CGRP mPt ni odvisen od detoksifikacije (87, 88).

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

Ali je pri posameznikih z migreno, ki niso odzivni na enega od mPt, smiselno poskusiti z drugim mPt?

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

Klinični dokazi

Vsi CGRP mPt so učinkoviti in imajo odlično tolerabilnost. Če pa se izkaže, da je določen stranski pojav specifično povezan z določenim CGRP mPt, kot na primer zaprtje pri uporabi erenumaba (89), je na osnovi kliničnih izkušenj smiselna menjava za drug CGRP mPt.

Odločanje o morebitni menjavi CGRP mPt lahko temelji na različnem načinu delovanja (na ligand ali receptor CGRP), različnem časovnem intervalu apliciranja (mesečno ali na tri mesece) ali morebiti tudi načinu aplikacije (subkutano ali intravensko). Eptinezumab, ki se edini aplicira intravensko, s farmakološkega vidika doseže največje serumske koncentracije v nekaj minutah (90), kot to tudi velja v primeru gepantov, vsekakor pa veliko hitreje kot pri drugih CGRP mPt.

Do sedaj ni razpoložljivih RCT, ki bi ponudile dokaze za to, ali lahko menjava CGRP mPt pri neodzivnih migrenikih omogoči boljši učinek. Nekaj opazovalnih študij ponuja podpirne podatke v tej smeri (91, 92), ki pa jih ne moremo vrednotiti kot relevantne, da bi podali podporno mnenje k menjavi različnih CGRP mPt. Sicer pa obstajajo že veljavne uspešne strategije menjav med zdravlili v enakih 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 lahko menjava CGRP mPt predstavlja določeno boljšo terapevtsko izbiro pri slabše odzivnih ali neodzivnih migrenikih. Potrebne so dodatne raziskave.

Pri katerih bolnikih z migreno je potrebna previdnost pri uvajanju mPt?

Uporaba CGRP mPt se odsvetuje pri nosečnicah in doječih ženskah. Previdnost se svetuje pri posameznikih, če je znana prisotnost žilne bolezni, dejavnikov tveganja za žilne bolezni in Raynaudovega fenomena. Previdnost se svetuje pri uporabi erenumaba pri migrenikih, ki imajo anamnezo hude obstipacije ali nevarnosti nastanka arterijske hipertenzije. Svetuje se kontroliranje vrednosti krvnega tlaka.

Klinični dokazi

Noseče in doječe ženske so bile izključene iz študij, ni jasnih informacij glede vpliva CGRP mPt na fetus. Iz realnega sveta pri nekaj naključnih dogodkih nosečnosti ob kratkotrajni izpostavljenosti erenumabu, fremanezumabu in galkanezumabu ni bilo pomembnih varnostnih signalov (93). Erenumab znano prehaja v placento, zato je potrebna previdnost (94). CGRP mPt imajo pomembno vlogo v regulaciji uteroplacentalne cirkulacije – raven je povišana med fiziološko nosečnostjo in znižana v preeklampsiji (95). Tudi enomesečni razpolovni čas CGRP mPt pomeni, da je potrebnih šest mesecev, da se zdravilo v celoti odstrani iz cirkulacije (90). Izpostavljena je bila tudi vaskularna varnost, saj je CGRP eden izmed zelo potentnih vazodilatatorjev pri živalih in ljudeh. Ravno preko CGRP vodena vazodilatacija je rešilni mehanizem pri možganski in srčni ishemiji (96–98).

Obstajajo eksperimentalni dokazi, da lahko blokada CGRP poti z malo molekulo antagonistu CGRP poslabša ishemično možgansko kap (99).

Rezultati RCT pri daljšem opazovanju niso pokazali potencialnega tveganja, vendar je potrebna previdnost, saj so bili bolniki z večjim vaskularnim tveganjem iz študij izločeni (100).

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

Retrospektivna postmarketinška analiza je pri spontanah poročanih primerih pokazala morebitno povezavo uporabe erenumaba in zvišanja krvnega tlaka (101), kar je vodilo do novega navodila glede uporabe erenumaba.

Strokovna skupina je predlagala previdnost uporabe CGRP mPt pri posameznikih z anamnezo Raynaudovega fenomena, ker so nekatera poročila pri uporabi CGRP mPt kazala na povezavo s pojavom tega fenomena (102–104).

Konstipacija je lahko povezana s CGRP mPt zaradi potencialne inhibicije gastrointestinalne motilitete, kar je regulirano s strani CGRP (105, 106). Konstipacija se je kot pogost stranski pojav pokazala pri uporabi galkanezumaba in predvsem erenumaba, kar je znano tudi iz podatkov iz realnega sveta. Večina primerov ni bila tako močno izraženih, da bi vodil ta stranski pojav tudi do prekinitve zdravljenja.

Obstaja poročilo o enem primeru paralitičnega ileusa pri bolniku z znano anamnezo konstipacije, ki je imel abdominalno operacijo iz drugih vzrokov in bil hkrati na terapiji z erenumabom (107).

ZAKLJUČEK IN SPOROČILO ZA DOMOV

Z dokazi podprta učinkovitost preventivnih zdravil pri kronični migreni je dokumentirana za topiramato, onabotulin toksin A in mPt proti receptorju ali ligandu CGRP.

Razpoložljivi podatki potrjujejo učinkovitost in varnost monoklonskih protiteles s tarčnim delovanjem na CGRP v profilaksi zdravljenja epizodne in kronične migrene, prav tako pri glavobolih zaradi čezmerne uporabe analgetikov in protimigrenskih zdravil.

Monoklonska protitelesa so lahko prvi izbor zdravljenja, učinkovitost se presoja tri do šest mesecev po uvedbi, terapija se lahko prekine začasno po 12–18 mesecih in lahko ponovno uvede ob poslabšanju migrene.

Klinične izkušnje in podatki študij so pokazali previdnost pri uvajanju erenumaba pri bolnikih z znanim zaprtjem, svetuje pa se spremljanje vrednosti krvnega tlaka zaradi možnega nastanka arterijske hipertenzije.

Fremanezumab se lahko glede na podatke študije uporabi pri zdravljenju bolnikov z migreno in komorbidno depresijo.

Eptinezumab je ob intravenski aplikaciji pokazal zelo hiter in dober učinek. Pri alergiji na s. c. mPt je lahko i. v. oblika aplikacije možna izbirna terapija.

Galkanezumab v primerjavi z rimegepantom ni pokazal superiornosti.

Rimegepant se lahko uporablja tako v akutnem kot tudi preventivnem zdravljenju, ima ugoden profil delovanja, ki omogoča hitro prenehanje učinkovanja. Njegovo antagonistično delovanje na CGRP prepreči vazodilatacijo, vendar brez vazokonstrikcije, kar predstavlja ugoden profil delovanja pri bolnikih s srčnožilnimi boleznimi.

RCT in podatki iz realnega sveta omogočajo optimalnejše odločitve glede individualnih pristopov k zdravljenju tako glede trajanja, kombiniranja z drugimi terapijami kot tudi vplivanja na varno izbiro in uporabo CGRP mPt.

Manjkajo nam objektivni biomarkerji, ki bi lahko omogočili individualno predvidljivo odzivnost na zdravljenje.

LITERATURA

1. 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.

2. Diener H-C, Gaul C, Kropp P, et al. Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1-Leitlinie. Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2018 [Cited March 8]. Available at: <https://www.dgn.org/leitlinien>.
3. Tassorelli C, Diener HC, Dodick DW, Silberstein SD, Lipton RB, Ashina M, et al. Guidelines of the international Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults. *Cephalalgia*. 2018; 333102418758283.
4. Berger A, Bloudek LM, Varon SF, et al. Adherence with migraine prophylaxis in clinical practice. *Pain Pract*. 2012;12(7): 541–9.
5. Bulut S, Berilgen MS, Baran A, et al. Venlafaxine versus amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine: randomized, double-blind, crossover study. *Clin Neurol Neurosurg*. 2004; 107(1): 44-8.
6. Ozyalcin SN, Talu GK, Kiziltan E, et al. The efficacy and safety of venlafaxine in the prophylaxis of migraine. *Headache*. 2005; 45(2): 144–52.
7. Hedayat M, Nazarboghi S, Heidari M, et al. Venlafaxine can reduce the migraine attacks as well as amitriptyline: A noninferiority randomized trial. *Clin Neurol Neurosurg*. 2022; 214: 107151.
8. Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R, et al. A Comparative Effectiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache. *PLoS One*. 2015; 10(7): e0130733.
9. Dodick DW, Freitag F, Banks J, et al. Topiramate versus amitriptyline in migraine prevention: a 26-week, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group noninferiority trial in adult migraineurs. *Clin Ther*. 2009; 31(3): 542–59.
10. Gonçalves AL, Martini Ferreira A, Ribeiro RT, et al. Randomised clinical trial comparing melatonin 3 mg, amitriptyline 25 mg and placebo for migraine prevention. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016; 87(10): 1127–32.
11. Holroyd KA, Penzien DB, Cordingley GE. Propranolol in the management of recurrent migraine: a meta-analytic review. *Headache*. 1991; 31: 333–40.
12. Silberstein SP, Goadsby PB. Migraine: preventive treatment. *Cephalalgia*. 2002; 22: 491–512.
13. Jackson JL, Kuriyama A, Kuwatsuka Y, et al. Beta-blockers for the prevention of headache in adults, a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019; 14(3): e0212785.
14. Tronvik E, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 289(1): 65–9.
15. Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, et al. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache*. 2007; 47(2): 170–80.
16. Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, et al. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2007; 27(7): 814–23.
17. Silberstein SD. Topiramate in Migraine Prevention: A 2016 Perspective. *Headache*. 2017; 57(1): 165–78.
18. Stubberud A, Flaaen NM, McCrory DC, et al. Flunarizine as prophylaxis for episodic migraine: a systematic review with meta-analysis. *Pain*. 2019; 160(4): 762–72.
19. Grottemeyer K, Scharafinski H, Schlake H, et al. Acetylsalicylic acid vs metoprolol in migraine prophylaxis - a double blind cross-over study. *Headache*. 1990; 30: 639–41.
20. Buring JE, Peto R, Hennekens CH. Low-dose aspirin for migraine prophylaxis. *JAMA*. 1990; 264: 1711–3.
21. Pfaffenrath V, Wessely P, Meyer C, et al. Magnesium in the prophylaxis of migraine - a double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 1996; 16: 436–40.
22. Sandor PS, Di Clemente L, Coppola G, et al. Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2005; 64(4): 713–5.

23. Mathew NT, Rapoport A, Saper J, et al. Efficacy of gabapentin in migraine prophylaxis. *Headache*. 2001; 41: 119–28.
24. Di Trapani G, Mei D, Marra C, et al. Gabapentin in the prophylaxis of migraine: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2000; 20: 345.
25. Evers S, Frese A, Summ O, et al. Levetiracetam in the prophylactic treatment of episodic migraine: A prospective open label study. *Cephalalgia*. 2022; 3331024221103815.
26. Paterna S, di Pasquale P, Martino S, et al. Captopril versus placebo in the prevention of hemicrania without aura. A randomized double-blind study. *Clin Ter*. 1992; 141(12): 475–81.
27. Tronvik E, Stovner LJ, Helde G, et al. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 289(1): 65–9.
28. 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.
29. Johnston KM, L'Italien G, Popoff E, et al. Mapping Migraine- Specific Quality of Life to Health State Utilities in Patients Receiving Rimegepant. *Advances in Therapy*. 2021; 38(10): 5209–20.
30. Berman G, Croop R, Kudrow D, et al. Safety of rimegepant, an oral CGRP receptor antagonist, plus CGRP monoclonal antibodies for migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2020; 60(8): 1734–42.
31. Lampl C, Katsarava Z, Diener HC, et al. Lamotrigine reduces migraine aura and migraine attacks in patients with migraine with aura. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76(12): 1730–2.
32. D'Amato CC, De Marco N, Pizza V. Migraine with and without aura as same or two different disorders: clinical evidence and response to flunarizine. *Headache Quarterly*. 1996; 7: 43–7.
33. Reuter U, Del Rio MS, Diener HC, et al. Migraines with and without aura and their response to preventive therapy with topiramate. *Cephalalgia*. 2010; 30(5): 543–51.
34. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Silberstein SD, Lipton RB, et al. 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.
35. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, et al. 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.
36. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009; 339: b2535.
37. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021; 372: n71.
38. The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) system. 2022 [Accessed 15 Feb] Available at: <http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/handbook.html>.
39. Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, et al. ARISE: a phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia*. 2018; 38(6): 1026–37.
40. 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.
41. 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.

42. 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): 1080–8.
43. 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.
44. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, et al. Efect of Fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2018; 319(19): 1999–2008.
45. 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.
46. Reuter U, Ehrlich M, Gendolla A, et al. Ere numab versus topiramate for the prevention of migraine - a randomised, double-blind, active-controlled phase 4 trial. *Cephalalgia.* 2022; 42(2): 108–18.
47. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, et al. Efcacy 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.
48. Sun H, Dodick DW, Silberstein S, et al. Safety and efcacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2009; 15(4): 382–90.
49. Bigal ME, Edvinsson L, Rapoport AM, et al. Safety, tolerability, and efcacy 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
50. Bigal ME, Dodick DW, Rapoport AM, et al. Safety, tolerability, and efcacy of TEV-48125 for preventive treat ment of high-frequency episodic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol.* 2015; 14(11): 1081–90.
51. Tepper S, Ashina M, Reuter U, et al. Safety and efcacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2017; 16(6): 425–34.
52. 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.
53. Ashina M, Saper J, Cady R, et al. Eptinezumab in episodic migraine: a randomized, double-blind, placebocontrolled study (PROMISE-1). *Cephalalgia.* 2020; 40(3): 241–54.
54. Lipton RB, Goadsby PJ, Smith J, et al. Efcacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2. *Neurology.* 2020; 94(13): e1365–e77.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. Sakai F, Suzuki N, Kim BK, et al. Efcacy 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.

60. 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.
61. 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.
62. 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
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. Dapkute A, Vainauskiene J, Ryliskiene K. Patient-reported outcomes of migraine treatment with erenumab: results from a national patient survey. *Neurol Sci*. 2022; 143(5): 3305–12.
70. Ornello R, Baraldi C, Guerzoni S, Lambru G, Andreou AP, Rafaelli B 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. Lambru 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.
78. 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.

79. 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): 939–44.
80. 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.
81. 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.
82. Tepper SJ, Lucas S, Ashina M, et al. Timing and durability of response to erenumab in patients with chronic migraine. *Headache*. 2021; 61(8): 1255–63.
83. 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.
84. 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): 340–52.
85. 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.
86. 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.
87. Baraldi C, Castro FL, Cainazzo MM, et al. Predictors of response to erenumab after 12 months of treatment. *Brain Behav*. 2021; 11(8): e2260.
88. 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.
89. Pham A, Burch R. A real-world comparison of erenumab and galcanezumab in a tertiary headache center. *Headache*. 2020; 60: 4–5.
90. 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.
91. Overeem LH, Peikert A, Hofacker MD, et al. 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.
92. 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.
93. 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.
94. 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.
95. 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.
96. 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.
97. MaassenVanDenBrink A, Meijer J, Villalón CM, et al. Wiping out CGRP: potential cardiovascular risks. *Trends Pharmacol Sci*. 2016; 37(9): 779–88.
98. Russell FA, King R, Smillie SJ, et al. Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*. 2014; 94(4): 1099–142.

99. Mulder IA, Li M, de Vries T, et al. Anti -migraine calcitonin gene -related peptide receptor antagonists worsen cerebral ischemic outcome in mice. *Ann Neurol*. 2020; 88(4): 771–84.
100. Ashina M, Goadsby PJ, Reuter U, et al Long -term efficacy and safety of erenumab in migraine prevention: results from a 5 -year, open -label treatment phase of a randomized clinical trial. *Eur J Neurol*. 2021; 28(5): 1716–25.
101. Saely S, Croteau D, Jawidzik L, et al. Hypertension: a new safety risk for patients treated with erenumab. *Headache*. 2021; 61(1): 202–8.
102. Breen ID, Brumfel 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.
103. Evans RW. Raynaud's phenomenon associated with calcitonin gene -related peptide monoclonal antibody antagonists. *Headache*. 2019; 59(8): 1360–64.
104. Manickam AH, Buture A, Tomkins E, et al. Raynaud's phenomenon secondary to erenumab in a patient with chronic migraine. *Clin Case Rep*. 2021; 9(8): e04625.
105. Haanes KA, Edvinsson L, Sams A. Understanding side -effects of anti -CGRP and anti -CGRP receptor antibodies. *J Headache Pain*. 2020; 21(1): 26.
106. 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.
107. 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.



prim. mag.

MARIJA ŠOŠTARIČ PODLESNIK

dr. med., spec. nevrologije

Prim. mag. Marija Šoštarič Podlesnik, dr. med., sem diplomirala na Medicinski fakulteti v Ljubljani leta 1993.

Specialistični izpit iz nevrologije sem opravila leta 2000 v Ljubljani. Od leta 1995 sem bila ves čas zaposlena na Nevrološkem oddelku v Splošni bolnišnici Celje, kjer sem bila od ustanovitve Enote za možgansko kap (EMK) od leta 2008 do leta 2012 vodja EMK. Od leta 2012 do leta 2014 sem bila zaposlena na Nevrološki kliniki, na Kliničnem oddelku za vaskularno nevrologijo, Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center, kjer sem poglobljala znanje s področja vaskularne nevrologije.

Z nevrosonologijo se subspecialistično ukvarjam že 18 let. Tečaj nevrosonologije sem opravila leta 2005 v Ljubljani, nato pa sem zaključila še dodatno izpopolnjevanje v Zagrebu leta 2007.

Od marca 2014 do aprila 2023 sem bila predstojnica Nevrološkega oddelka v SB Celje. Ves čas sem bila glavna mentorica specializantom nevrologije. Prav tako sem bila do leta 2023 habilitirana kot asistentka za področje nevrologije na Medicinski fakulteti Univerze v Ljubljani (MF UL). Leta 2016 sem zaključila znanstveni magistrski študij na področju nevroznanosti na MF UL. Sodelovala sem v več študijah s področja možganske kapi. Redno predavam na slovenskih simpozijih o glavobolu/migreni in možganski kapi. Leta 2020 sem pridobila naziv primarijke. Od julija 2023 sem kot specialistka nevrologije delno zaposlena na specialistični kliniki Dvorec Lanovž in delno v Železniškem zdravstvenem domu v Ljubljani. Na obeh lokacijah opravljam specialistične preglede in UZ precerebralnega žilja.

Sodelujem tudi v komisijah na specialističnih izpitih, prav tako sem članica Razširjenega strokovnega kolegija za nevrologijo pri Ministrstvu za zdravje Republike Slovenije.

POSODOBITEV SLOVENSКИH SMERNIC ZA PREVENTIVNO ZDRAVLJENJE MIGRENE

AN UPDATE TO THE SLOVENIAN GUIDELINES FOR PREVENTIVE TREATMENT OF MIGRAINE

Gorazd Požlep

POVZETEK

Od predstavitve smernic za preventivno zdravljenje migrene, ki so bile predstavljene pred dvema letoma, imamo na voljo dve novi učinkovini: eptinezumab in rimegepant.

Ključne besede: eptinezumab, preprečevanje migrene, rimegepant.

ABSTRACT

Since the presentation of the guidelines for the preventive treatment of migraine, which took place two years ago, two new drugs have become available: eptinezumab and rimegepant.

Keywords: eptinezumab, migraine prevention, rimegepant.

UVOD

V letu 2022 so bile predstavljene smernice in priporočila za preventivno zdravljenje migrene v Sloveniji. Predstavljen je bil algoritem preventivnega ukrepanja pri bolnikih s pogostimi migrenami. Od takrat so se pojavile nekatere novosti na področju preprečevanja migrene. Na voljo imamo dve novi zdravili: eptinezumab in rimegepant.

EPTINEZUMAB

Eptinezumab je monoklonsko protitelo, ki deluje kot zaviralec s kalcitoninskim genom povezanega peptida (CGRP). CGRP je neuropeptid, ki igra ključno vlogo pri razvoju in vzdrževanju migrenskega napada. Med migrenskim napadom se raven CGRP v telesu poveča, kar vodi do razširitve možganskih arterij, sproži se tudi nevrogeno vnetje, ki povzroča bolečino in druge simptome migrene. Eptinezumab se specifično veže na CGRP molekule in preprečuje interakcijo z njihovimi receptorji. Apliciramo ga intravensko, kar omogoča hitro distribucijo po telesu in posledično hiter začetek delovanja zdravila. Apliciramo ga v počasni, približno 30-minutni intravenski infuziji na 12 tednov. Odmerek je od 100 do 300 mg. Neželjeni učinki so precej redki in blagi. Pri največ 10 odstotkih



bolnikov so opisovali nazofaringitis, preobčutljivostne reakcije in utrujenost (1, 2, 3).

RIMEGEPANT

Rimegepant spada v drugo generacijo gepantov in se uporablja tako za zdravljenje kot tudi preprečevanje migrenskih napadov. Trenutno je edini gepant, ki ga imamo na voljo v Sloveniji. Deluje kot antagonist receptorja CGRP, kar pomeni da zavira delovanje CGRP peptida, ki ima pomembno vlogo pri razvoju migrenskega napada. Učinkovitost rimegepanta pri preprečevanju migrenskih napadov je bila ocenjena v več kliničnih raziskavah, v povprečju njegova učinkovitost znaša okrog 20 %, kar je približno dvakrat učinkoviteje kot pri placebo. Rimegepant kot profilaktično zdravilo se jemlje v odmerku 75 mg vsak drug dan, kadar pa z njim lajšamo glavobol, ga lahko jemljemo vsak dan v odmerku 75 mg. Na voljo je v obliki orodisperzibilne tablete. Predpišemo ga lahko bolnikom, ki imajo najmanj štiri migrenske dni na mesec, vsaj dve profilaktični zdravili pa sta bili neučinkoviti oziroma so profilaktična zdravila zaradi komorbidnosti kontraindicirana. Za razliko od prve generacije gepantov pri drugi generaciji ne opisujejo hepatotoksičnosti, glavni neželeni učinki pa so slabost in preobčutljivostne reakcije, vključno s pojavom oteženega dihanja in izpuščaja (4–7).

ZAKLJUČEK

Kam umestiti nove učinkovite v algoritmu za preprečevanje migrenskih glavobolov? Eptinezumab kot monoklonalno protiteleso bi verjetno moral biti uvrščen enako kot druga monoklonska protitelesa na sekundarno raven ob druga monoklonska protitelesa, za natančno umestitev rimegepanta pa bomo morali počakati na več ciljanih raziskav in tudi izkušenj.

LITERATURA

1. Datta A, Maryala S, John R. A Review of Eptinezumab Use in Migraine. *Cureus*. 2021; 13(9): e18032.
2. Rissardo JP, Caprara ALF. Gepants for Acute and Preventive Migraine Treatment: A Narrative Review. *Brain Sci*. 2022; 12(12): 1612.
3. 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.
4. Russell FA, King R, Smillie SJ, et al. Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*. 2021; 94(4): 1099–142
5. Edvinsson L. Oral rimegepant for migraine prevention. *The Lancet*. 2020; 397: (10268): 4–5.
6. Cohen F, Yuan H, Silberstein SD. Calcitonin gene-related peptide (CGRP)-targeted monoclonal antibodies and antagonists in migraine. *BioDrugs*. 2022; 36: 341–58.

7. *Lipton RB, Croop R, Stock EG, et al. Rimegepant, an oral calcitonin gene-related peptide receptor antagonist, for migraine. N Engl J Med. 2019; 381(2): 142–9.*



prim.

GORAZD POŽLEP

dr. med., spec. anesteziologije

Prim. Gorazd Požlep, dr. med. je anesteziolog, vodja Oddelka za terapijo bolečine Kliničnega oddelka za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani. Pri svojem delu obravnava bolnike z različnimi vrstami bolečin, predvsem kroničnimi in tudi akutnimi. Od njegove ustanovitve je član Slovenskega združenja za zdravljenje bolečine, dva mandata je bil tudi njegov predsednik. Je avtor številnih prispevkov in predavanj na temo lajšanja bolečin.



ALI LAHKO S SERUMSKIM CGRP PREDVIDIMO UČINKE ZDRAVIL PROTI CGRP

CAN SERUM CGRP PREDICT THE EFFECTS OF ANTI-CGRP DRUGS?

Visočnik Darja

POVZETEK

Migrena je kompleksna možganskožilna bolezen, katere diagnoza temelji na klinični sliki in diagnostičnih merilih Mednarodnega združenja za glavobol. Monoklonska protitelesa, usmerjena proti peptidu, povezanem z genom za kalcitonin (CGRP), ter antagonisti CGRP receptorjev predstavljajo velik napredek pri zdravljenju migrene. Njihova učinkovitost je od 50- do 75-%, še vedno pa se del bolnikov na zdravljenje z monoklonskimi protitelesi proti CGRP in antagonisti CGRP receptorjev ne odziva. Z biomarkerjem učinkovitosti zdravljenja s temi učinkovinami bi lahko torej določili bolnike z migreno, ki se bodo dobro odzvali na zdravljenje z biološkimi zdravili. Žal zaenkrat takšnega biomarkerja še ne poznamo, vendar se zdi, da serumski CGRP izpolnjuje merila za zanesljiv biomarker učinkovitosti zdravljenja, kar pa je treba še potrditi.

Ključne besede: biomarker, CGRP, migrena, monoklonska protitelesa.

ABSTRACT

Migraine is a complex cerebrovascular disease diagnosed based on the clinical picture and criteria established by the International Headache Society. Monoclonal antibodies targeting calcitonin gene-related peptide (CGRP) and the CGRP receptor, along with CGRP receptor antagonists, represent significant advancements in migraine treatment, demonstrating an efficiency of 50–75%. Nonetheless, some patients do not respond to treatment with these antibodies and antagonists. The identification of a biomarker indicating the effectiveness of treatment could help identify migraine patients likely to respond well to these agents. Unfortunately, no such biomarker is currently known. However, CGRP serum appears to meet the criteria for a reliable biomarker of treatment efficacy, though further research is needed.

Keywords: biomarker, CGRP, migraine, monoclonal antibodies.

UVOD

Migrena je kompleksna možganskožilna bolezen, za katero so značilni pogosti napadi migrenskega glavobola. Migrena pomembno vpliva na kakovost življenja in delazmožnost bolnikov ter zaradi visokih stroškov zdravljenja, zmanjšane

produktivnosti in pogoste odsotnosti z dela predstavlja veliko družbeno-gospodarsko breme (1–3).

Migreno diagnosticiramo klinično na podlagi bolnikovih simptomov in diagnostičnih meril Mednarodnega združenja za glavobol (IHS) (4). Monoklonska protitelesa, usmerjena proti peptidu, povezanem z genom za kalcitonin (CGRP), ter antagonisti CGRP receptorjev predstavljajo velik napredek pri zdravljenju migrene. Njihova stopnja učinkovitosti je visoka, kljub temu pa se približno 30 % bolnikov na terapijo z monoklonskimi protitelesi proti CGRP ne odzove. Učinkovitost gepantov je še nižja. Z biomarkerjem bi lahko vnaprej predvideli učinkovitost zdravljenja z monoklonskimi protitelesi proti CGRP in antagonisti CGRP receptorjev. Hkrati bi ga lahko uporabili kot dodatno diagnostično metodo, ko klinična diagnoza ne bi bila povsem jasna.

Za biomarkerje učinkovitosti zdravljenja pri drugih boleznih, kot je na primer sladkorna bolezen, velja, da so njihove vrednosti pred uvedbo zdravljenja povišane, med zdravljenjem pa se znižajo ali normalizirajo. Na podlagi tega lahko predpostavljamo, da zanesljiv biomarker učinkovitosti zdravljenja izpolnjuje naslednji dve merili: vrednosti biomarkerja morajo biti pred začetkom zdravljenja povišane, z uvedbo zdravljenja se vrednosti biomarkerja znižajo ali normalizirajo.

Do sedaj so preučevali številne biomarkerje za migreno, kot so na primer CGRP, substanca P, nevrokinin A, amilin, S100B, VIP in drugi. Med vsemi potencialnimi biomarkerji za migreno se zdi, da največ obeta CGRP.

Namen prispevka je predstaviti dognanja, ki govorijo v prid serumskemu CGRP kot potencialnem biomarkerju za napovedovanje učinkovitosti zdravljenja z monoklonskimi protitelesi proti CGRP in antagonisti CGRP receptorjev.

PEPTID V POVEZAVI Z GENOM ZA KALCITONIN (CGRP)

Serumski CGRP kot biomarker za učinkovitost zdravljenja z monoklonskimi protitelesi proti CGRP in antagonisti CGRP receptorjev

Po predpostavki, ki opredeljuje biomarker za napoved učinkovitosti zdravljenja z monoklonskimi protitelesi proti CGRP in antagonisti CGRP receptorjev, mora biomarker izpolnjevati dve zahtevi: pred uvedbo zdravljenja mora biti koncentracija CGRP v krvi povišana, zdravljenje mora znižati ali normalizirati koncentracijo CGRP v krvi.

Serumske vrednosti CGRP v krvi pri bolnikih z migreno

Zdi se, da serumski CGRP izpolnjuje prvi pogoj. Do sedaj opravljene raziskave so namreč ugotovile, da so pri bolnikih z migreno vrednosti CGRP v krvi povišane. Ena prvih takšnih raziskav je študija Edvinssona in Goadsbya iz leta 1994, ki je pokazala, da so med migrenskim glavobolom vrednosti CGRP v krvi povišane (5). Nadalje so ugotovljene povišane vrednosti CGRP v krvi pri bolnikih s kronično migreno v interiktalni fazi, ki korelirajo s koncentracijami CGRP v slini. Torej je možen biomarker tudi CGRP v slini (6). Interiktalno so ugotovljene povišane vrednosti CGRP v krvi tako pri bolnikih s kronično kot tudi pri bolnikih z epizodno migreno (7–8). Povišane vrednosti CGRP v krvi so interiktalno ugotovljene tudi pri bolnikih z migreno z avro in pri bolnikih z migreno brez avre (9). Povišane vrednosti CGRP v krvi in slini so ugotovljene pri bolnikih s kronično migreno (10). Nadalje je ugotovljeno, da so vrednosti serumskega CGRP pri bolnikih s kronično migreno višje kot pri bolnikih z epizodno migreno, kar bi lahko omogočilo razlikovanje med tema dvema oblikama migrene. Serumski CGRP je torej potencialen diagnostični biomarker kronične migrene (11). Po drugi strani pa je raziskava Cernuda-Morollón in sodelavcev ugotovila povišane serumske vrednosti CGRP pri bolnikih s kronično migreno, ne pa tudi pri bolnikih z epizodno migreno, kar je bilo potrjeno tudi v študiji Pérez-Pereda in sodelavcev (12). Povišane vrednosti CGRP v krvi so ugotovljene tudi med samim migrenskim napadom. Že omenjena raziskava Edvinssona in Goadsbya je ugotovila, da je med migrenskim napadom ugotovljena zvišana koncentracija CGRP v krvi iz zunanje jugularne vene, ki zbira vensko kri z območja glave (5). Tudi v raziskavi Vurala in sodelavcev so bile vrednosti CGRP v krvi povišane med migrenskim napadom. Dodatno so ugotovili tudi, da vrednosti CGRP v krvi korelirajo z jakostjo bolečine (13).

Obstajajo pa tudi študije, ki niso potrdile povišanih vrednosti CGRP v krvi pri bolnikih z migreno. Možen razlog za to je v kratkem razpolovnem času CGRP, kar zahteva natančen in ustrezen odvzem vzorca krvi in tudi jasno opredeljen laboratorijski protokol. Poleg tega je znano, da vrednosti CGRP v krvi niso povišane pri vseh bolnikih z migreno, kar bi lahko do neke mere pojasnilo negativne rezultate teh raziskav.

Vpliv zdravljenja na s-CGRP

Drugi pogoj, ki opredeljuje biomarker učinkovitosti zdravljenja, je ta, da zdravljenje zniža njegovo vrednost. Različne učinkovine za zdravljenje migrene znižajo ali normalizirajo koncentracijo CGRP v krvi. Dokazano je, da sumatriptan in rizatriptan pri bolnikih z migreno znižata oziroma normalizirata koncentracijo CGRP v krvi (14–15). Pri bolnikih z epizodno migreno z intenziviranjem glavobola narašča koncentracija CGRP v slini. Raven CGRP v slini se nato pri tistih, ki se klinično odzovejo na rizatriptan, zniža skoraj na izhodiščno vrednost. Pri bolnikih, ki na rizatriptan niso odzivni, ostanejo koncentracije CGRP v slini nespremenjene in niso povezane z intenziteto

glavobola ali terapijo z rizatriptanom. Iz tega lahko sklepamo, da povišane koncentracije CGRP v slini korelirajo z boljšim odzivom na zdravljenje z agonisti 5-HT_{1B/1D} (16). Prav tako zniža koncentracijo CGRP v krvi tudi zdravljenje bolnikov s kronično migreno z onabotulin toksinom A. Pred zdravljenjem migrene z onabotulin toksinom A so bile vrednosti CGRP v krvi teh bolnikov povišane in so se po zdravljenju z onabotulin toksinom A pomembno znižale. Po enem mesecu zdravljenja z onabotulin toksinom A se koncentracije CGRP v krvi pri bolnikih, ki se na zdravljenje niso odzvali, niso spremenile, pomembno pa so se zmanjšale pri bolnikih, ki so se na onabotulin toksin A dobro odzvali. Koncentracije CGRP v krvi so torej pred zdravljenjem pri bolnikih, ki se dobro odzovejo na terapijo, pomembno višje kot pri bolnikih, pri katerih tovrstno zdravljenje ni učinkovito (17). Poleg tega je ugotovljeno, da je učinkovitost onabotulin toksina A pri bolnikih 28-krat verjetnejša, če je koncentracija CGRP v krvi večja od 72 pg/ml (18). Podobne so ugotovitve študije Dominguez in sodelavcev, da so koncentracije CGRP v krvi, ki so pred uvedbo terapije večje od 50 ng/ml, povezane z dobrim odzivom na zdravljenje z onabotulin toksinom A. Prav tako so koncentracije CGRP v krvi pomembno višje pri bolnikih, ki se dobro odzovejo na zdravljenje, kot pri bolnikih, pri katerih onabotulin toksin A ni bil učinkovit. Bazalna koncentracija CGRP v krvi, ki je večja od 50 ng/ml, naj bi bila povezana z večjo učinkovitostjo onabotulin toksina A (19). Prav tako je raziskava Cady in sodelavcev pokazala, da je pri bolnikih s kronično migreno zmanjšanje izhodiščne interiktalne koncentracije CGRP v krvi povezano z odzivom na zdravljenje z onabotulin toksinom A (20). Ugotovili so namreč, da zdravljenje z monoklonskimi protitelesi proti CGRP zniža pred zdravljenjem povišano koncentracijo CGRP v krvi pri bolnikih s kronično migreno ter da je znižanje koncentracije CGRP v krvi povezano s kliničnim izboljšanjem, to je zmanjšanjem števila mesečnih glavobolnih dni. Znižanje koncentracije CGRP v krvi je torej povezano z učinkovitostjo terapije (21). Tudi monoklonska protitelesa, usmerjena proti CGRP, znižajo koncentracijo CGRP tako v krvi kot v slini bolnikov z migreno. Ugotovljeno je namreč, da erenumab zniža koncentracijo CGRP v krvi in slini pri bolnikih z migreno ter zmanjša število mesečnih glavobolnih dni. Predvideva se, da je znižanje koncentracije CGRP v krvi povezano z učinkovitostjo zdravljenja (22–23). Podobno je pokazala tudi študija Garate in sodelavcev (21).

ZAKLJUČEK

Nedvomno je, da je CGRP pomemben v patofiziologiji migrene, vendar vloga serumskega CGRP kot biomarkerja učinkovitosti zdravljenja z monoklonskimi protitelesi proti CGRP in proti CGRP receptorju ter antagonisti CGRP receptorja ni povsem pojasnjena. Obstajajo dokazi, da serumski CGRP izpolnjuje merila za biomarkerje učinkovitosti zdravljenja. Temu v prid govorijo povišane vrednosti CGRP v krvi pri bolnikih z migreno in učinki zdravljenja na koncentracijo CGRP v krvi. So pa potrebne še dodatne raziskave, da bi lahko z gotovostjo potrdili serumski CGRP kot biomarker učinkovitosti zdravljenja migrene z monoklonskimi protitelesi proti CGRP in antagonisti CGRP receptorja.

LITERATURA

1. Bigal ME, Lipton RB. The epidemiology, burden, and comorbidities of migraine. *Neurol Clin.* 2009; 27: 321–34.
2. Stovner LJ, Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *J Headache Pain.* 2010; 11: 289–99.
3. GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019; 18: 459–80.
4. Olesen J. Headache classification committee of the International Headache Society (IHS) the international classification of headache disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018; 38(1): 1–211.
5. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol.* 1990; 28: 183–7.
6. Jang MU, Park JW, Kho HS, et al. Plasma and saliva levels of nerve growth factor and neuropeptides in chronic migraine patients. *Oral Dis.* 2011; 17(2): 187–93.
7. Cernuda-Morollon E, Larrosa D, Ramon C, et al. Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine. *Neurology.* 2013; 81(14): 1191–6.
8. Ashina M, Bendtsen L, Jensen R, et al. Evidence for increased plasma levels of calcitonin gene-related peptide in migraine outside of attacks. *Pain.* 2000; 86: 133–8.
9. Fusayasu E, Kowa H, Takeshima T, et al. Increased plasma substance P and CGRP levels, and high ACE activity in migraineurs during headache-free periods. *Pain.* 2007; 128: 209–24.
10. Jang MU, Park JW, Kho HS, et al. Plasma and saliva levels of nerve growth factor and neuropeptides in chronic migraine patients. *Oral Dis.* 2011; 17: 187–93.
11. Cernuda-Morollón E, Larrosa D, Ramón C. et al. Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine. *Neurology.* 2013; 81: 1191–6.
12. Pérez-Pereda S, Toriello-Suárez M, Ocejo-Vinyals G, et al. Serum CGRP, VIP, and PACAP usefulness in migraine: A case-control study in chronic migraine patients in real clinical practice. *Mol Biol Rep.* 2020; 47: 7125–38.
13. Vural S, Albayrak L. Can calcitonin gene-related peptide (CGRP) and pentraxin-3 (PTX-3) be useful in diagnosing acute migraine attack? *J Recept Signal Transduct Res.* 2022; 42(6): 562–6.
14. Edvinsson L, Goadsby P. Neuropeptides in migraine and cluster headache. *Cephalalgia.* 1994; 14: 320–7.
15. Sarchielli P, Pini L, Zanchin G, et al. Clinical-Biochemical Correlates of Migraine Attacks in Rizatriptan Responders and Non-Responders. *Cephalalgia.* 2006; 26(3): 257–65.
16. Cady RK, Vause CV, Ho TW, et al. Elevated saliva calcitonin gene-related peptide levels during acute migraine predict therapeutic response to rizatriptan. *Headache.* 2009; 49: 1258–66.
17. Cernuda-Morollon E, Ramón C, Martínez-Cambor P, et al. OnabotulinumtoxinA decreases interictal CGRP plasma levels in patients with chronic migraine. *Pain.* 2015; 156(5): 820–4.
18. Cernuda-Morollon E, Martínez-Cambor P, Ramón C, et al. CGRP and VIP levels as predictors of efficacy of onabotulinumtoxin type A in chronic migraine. *Headache.* 2014; 54(6): 987–95.
19. Dominguez C, Vieites-Prado A, Perez-Mato M, et al. CGRP and PTX3 as predictors of efficacy of onabotulinumtoxin type A in chronic migraine patients. *Headache.* 2018; 58(1): 7887.
20. Cady R, Turner I, Dexter K, et al. An exploratory study of salivary calcitonin gene-related peptide levels relative to acute interventions and preventive treatment with onabotulinumtoxin A in chronic migraine. *Headache.* 2014; 54(2): 269–77.

21. Gárate G, González-Quintanilla V, González A, et al. Serum Alpha and Beta-CGRP Levels in Chronic Migraine Patients Before and After Monoclonal Antibodies Against CGRP or its Receptor. *Ann Neurol.* 2023; 94(2): 285-94.
22. de Vries Lentsch S, Garrelds IM, Danser AHJ, et al. A. Serum CGRP in migraine patients using erenumab as preventive treatment. *J Headache Pain.* 2022; 23(1): 120.
23. Alpuente A, Gallardo VJ, Asskour L, et al. Salivary CGRP and Erenumab Treatment Response: Towards Precision Medicine in Migraine. *Ann Neurol.* 2022; 92(5): 846-859.



DARJA VIŠOČNIK

dr. med., spec. anesteziologije

Mladost sem preživela v Ljubljani. Po končani Naravoslovno-matematični gimnaziji Bežigrad v Ljubljani sem nadaljevala študij splošne medicine na Medicinski fakulteti v Ljubljani, ki sem ga končala leta 1987. Moja prva zaposlitev je bila na Inštitutu za patologijo Medicinske fakultete v Ljubljani. Že po dveh letih dela sem ugotovila, da me privlači predvsem klinično delo z bolniki, zato sem se zaposlila na Inštitutu za anesteziologijo v ljubljanskem UKC. Specialistični izpit sem opravila leta 1998. Zaradi družinskih razmer sem zapustila klinično delo in se zaposlila v farmacevtskem podjetju in nato še na ZZS. Ko je hčerka odrasla, sem se vrnila h kliničnemu delu in se zaposlila kot specialistka anesteziologinja na Oddelku nevrološke intenzivne terapije Nevrološke klinike UKC Ljubljana, kjer delam še danes. Že v gimnaziji me je pritegnilo raziskovalno delo. V času študija medicine sem opravila dve raziskovalni Prešernovi nalogi, več let pozneje pa sem se vpisala tudi na doktorski študij biomedicine – študijska smer Nevroznanost, ki ga sedaj zaključujem.



IZZIVI LABORATORIJSKEGA MERJENJA SERUMSKIH RAVNI CGRP

CHALLENGES OF LABORATORY MEASUREMENT OF SERUM CGRP LEVELS

Polona Žigon, Manja Mlakar, Neža Štucin, Katja Lakota

POVZETEK

Molekula CGRP (peptid, povezan z genom za kalcitonin) je najmočnejši poznani vazodilatatorni neuropeptid v patofiziologiji migrene in hkrati eden najbolj raziskanih sprožilcev migrenskega glavobola. Zdravila, ki antagonizirajo CGRP oz. njegov receptor, učinkovito blažijo migrenske glavobole. Posledično predstavlja raziskovanje CGRP in njegovih učinkov zelo pomembno področje za nadaljnje razumevanje bolezni in razvoj zdravil. Molekula CGRP bi lahko potencialno predstavljala biološki označevalec in s tem olajšala postavitev diagnoze ter izbiro primerne terapije za bolnike. Laboratorijske metode za določanje CGRP pri preiskovancih so različne; v preteklosti večkrat uporabljane radioimunske metode so pozneje nadomestile encimsko imunske metode. Iz preteklih študij je znano, da je predanalitska faza (ravnanje z vzorcem za merjenje CGRP) zelo pomembna. Vzorce je treba po odvzemu čim prej zamrzniti in za potrebe študij z njimi med odvzemom in zamrzovanjem tudi standardizirano ravnati. V preteklih raziskavah je že bila potrjena primernost serumskega vzorca, odvzetega iz kubitalne vene, ugotovljeno je bilo tudi, da zamrzovanje ne vpliva na izmerjene koncentracije, kar nam omogoča serijsko analizo zbranih vzorcev. Merjenje serumskih ravni CGRP v laboratoriju za imunologijo revmatizma, KOR, UKC LJ je potrdilo velike interindividualne razlike v ravneh CGRP, medtem ko so se ravni CGRP pri istem posamezniku ob različnih časih odvzema izkazale za stabilne.

Ključne besede: CGRP, ELIS, kubitalna vena, plazma, serum.

ABSTRACT

The molecule CGRP (calcitonin gene-related peptide) is the most potent known vasodilatory neuropeptide in the pathophysiology of migraine and at the same time one of the most investigated triggers of migraine headaches. Medications that antagonize CGRP or its receptor effectively alleviate migraine headaches, making research on CGRP and its effects a very important area for the further understanding of the disease and drug development. The CGRP molecule could potentially serve as a biological marker, thereby facilitating diagnosis and selection of appropriate therapy for patients. Laboratory methods for determining CGRP in subjects vary; in more recent times, radioimmunoassay methods have been replaced by enzyme immunoassay methods. According to past studies, the pre-analytical phase (handling of the sample for CGRP measurement) is vital. Samples should be frozen as soon as possible after

collection, and for study purposes, handling should be standardized between collection and freezing. Previous research has already confirmed the suitability of serum samples taken from the cubital vein; it has also been found that freezing does not affect the measured concentrations, making it possible to serially analyse collected samples. Measurement of serum CGRP levels in the Immunology Laboratory, Department of Rheumatology, UKCLJ confirmed large interindividual differences in CGRP levels, while CGRP levels in these individuals at different sampling times were found to be stable.

Keywords: CGRP, cubital vein, ELISA, plasma, serum.

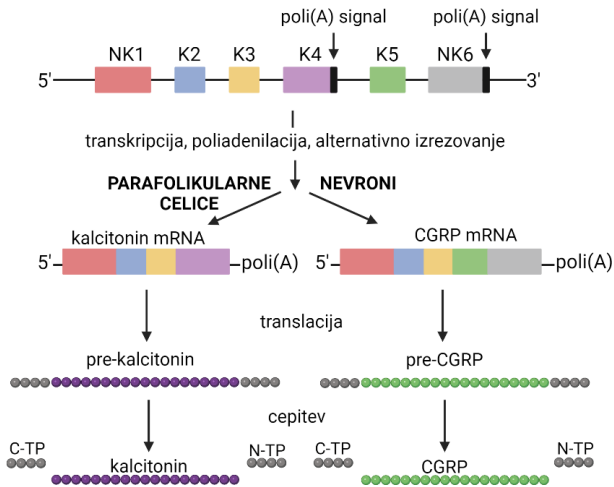
UVOD

CGRP je 37 aminokislin dolg peptid, katerega genski zapis se nahaja na enajstem kromosomu na dveh genih (*CALCA* in *CALCB*), ki kodirata različni izoformi CGRP-1 ali α CGRP in CGRP-2 ali β CGRP. CGRP-1 in CGRP-2 se razlikujeta v zgolj treh aminokislinah in imata zato podobne biološke učinke, vendar se CGRP-1 v glavnem izraža v centralnem in perifernem živčevju, CGRP-2 pa v splahnličnem živčevju. S patofiziologijo migrene je posledično v večji meri povezan CGRP-1.

CGRP-1 nastane kot rezultat tkivno specifičnega alternativnega izrezovanja primarne RNA, ki nastane ob prepisu gena *CALCA*. Gen *CALCA* namreč poleg zapisa za CGRP-1 vsebuje tudi zapis za kalcitonin. Natančneje, gen *CALCA* vsebuje 6 eksonov in v parafolikularnih celicah žleznega tkiva z izrezovanjem eksonov 5 in 6 tvori mRNA za kalcitonin, v nevronih pa z izrezovanjem eksona 4 tvori mRNA za CGRP-1. Po translaciji mRNA za CGRP-1 nastane prekurzorski peptid, ki po cepitvi na N- in C-koncu tvori končno obliko 37 aminokislin dolgega CGRP-1 peptida (1) (slika 1).

Po sintezi se CGRP-1 shranjuje v veziklih v živčnih končičih. Ob depolarizaciji nevrona se CGRP-1 sprosti iz živčnih končičev z od kalcija odvisno eksocitozo. Biološki učinki so posledica vezave na dva, s proteinom G sklopljena receptorja (CLR/RAMP1 in CTR/RAMP1) (2, 3).

Strukturno protein CGRP vsebuje 4 domene – D1, D2, D3 in D4. Domena D1, znotraj katere se preko disulfidnih vezi med cisteinoma tvori zanka, je ključna za biološko aktivnost CGRP oziroma aktivacijo CGRP receptorja. Domene D2, D3 in D4 so pomembne za vezavo CGRP na receptor, pri čemer D4 tvori neposredne interakcije z receptorjem (ne sodeluje pa pri sami aktivaciji receptorja). CGRP je po strukturi soroden amilinu ter adrenomedulinu 1 in 2 ter si z njima deli podobne biološke učinke in vezavo na receptorje (3).



Slika 1. Gen CALCA in tkivno specifično alternativno izrezovanje mRNA. NK1 in NK6 – nekodirajoča eksona 1 in 6; K2, K3, K4, K5 – kodirajoči eksoni 2, 3, 4, 5. C-TP – C terminalni peptid; N-TP – nN terminalni peptid. Slika je bila ustvarjena z Biorender.com.

CGRP je prisoten v specifičnih predelih centralnega in perifernega živčevja. Sintetizira se predvsem v dorzalnih in trigeminalnih ganglijih, in sicer v A δ in C senzornih vlaknih. A δ in C senzorna vlakna se nahajajo perivaskularno in so tako senzorična (afernetna) kot tudi efektorska (eferentna) (4). CGRP se sprošča kot posledica mehaničnih, toplotnih ali kemičnih dražljajev, eferentna vlakna lahko sproščajo CGRP tudi brez kakršnega koli dražljaja (2). Domnevno naj bi bil glavni vir CGRP v plazmi prav izločanje CGRP iz perivaskularnih senzornih nevronov. Glede na bogat perivaskularni preplet A δ in C senzornih vlaken v trigeminalnem sistemu, ki predstavlja pomemben del patofiziološkega dogajanja pri migreni (4), nas ugotovljene povišane ravni CGRP v periferni krvi bolnikov med migrenskim napadom (3) ne presenečajo.

Razgradnja CGRP po njegovem sproščanju iz nevronov še ni povsem jasna. Podvržen naj bi bil razgradnji s strani različnih proteaz, kot so neprilisin, inzulin-razgrajajoči encim in endotelin konvertaza 1. Eden izmed predlaganih mehanizmov odstranjevanja CGRP pa naj bi bil tudi ponovni privzem v nevrone (4).

MERJENJE CGRP V BIOLOŠKIH VZORCIH

Povprečne vrednosti CGRP, poročane v študijah, so pri zdravih osebah med 0,8 pmol/l in 71 pmol/l (3 pg/ml in 269 pg/ml), vrednosti se povišajo pri nosečnosti in nekaterih bolezenskih stanjih, kot so migrena, astma, miokardni infarkt in artritis. CGRP se izloča v skladu s cirkadianimi ritmi, z večjim izločanjem ponoči (5). Prav tako so ugotovili, da se več CGRP izloča ob akutnem povečanju krvnega pritiska (4). Iz teh razlogov je priporočljiv odvzem v istem delu dneva in po mirovanju.

Pri uporabi peptida CGRP kot biološkega označevalca pri bolnikih z migreno imamo več težav. Ravni CGRP se močno razlikujejo med posameznimi osebami in te razlike so večje kot so spremembe, ki jih povzročijo trigeminalna aktivacija. CGRP tudi ni specifičen za migreno in njegovo sproščanje zaradi drugih obolenj je lahko pogosto večje od sproščanja iz trigeminalnih nevronov zaradi migrene. Prehod CGRP čez krvno-možgansko bariero je otežen, vendar ne nemogoč, kar je bilo dokazano z učinki po intravenski aplikaciji CGRP, zato je posledično vprašljivo, kako natančno ravni v periferni krvi dejansko odražajo centralne učinke CGRP. Več o ravneh CGRP pri bolnikih z migreno je opisano v drugih poglavjih tega priročnika, v našem prispevku se bomo posvetili problematiki laboratorijskega določanja ravni CGRP.

Literatura poleg interindividualne variabilnosti in nespecifičnosti, ki pomembno ovirata uporabo CGRP kot biološkega označevalca pri obravnavi bolnikov z migreno, navaja tudi njegov kratek razpolovni čas ter nizke plazemske koncentracije (6). Razpolovni čas CGRP je ocenjen na le nekaj minut, a ocena temelji na merjenju CGRP po aplikaciji eksogenega peptida v organizem (7). Pri tem na upad koncentracije CGRP vplivajo različni dejavniki, kot so privzem CGRP v tkiva in nevrone, izločanje iz telesa ter razgradnja CGRP v krvnem obtoku s strani proteaz, ki v krvi v največji meri niso prisotne v prosti obliki, ampak so vezane na površino npr. endotelijskih celic. Vsi ti dejavniki povzročajo endogeno razgradnjo peptida CGRP, ki posledično po odvzemu krvi v epruveto ni več prisoten. Po odvzemu krvi v epruveto do razgradnje endogenega CGRP tako ne pride v tako kratkem času, kot je bilo ugotovljeno v študijah, zato se uporaba proteaznih inhibitorjev ob odvzemu opušča. Ena izmed pomembnih ovir so tudi nizke plazemske koncentracije CGRP, ki so blizu meje detekcije metod, ki so jih na začetku uporabljali za določanje CGRP; takrat so težave reševali z merjenjem v vzorcih iz zunanje jugularne vene, še preden so koncentracije CGRP zaradi razgradnje oziroma razredčenja v celotnem volumnu krvi v obtoku postale prenizke za zanesljivo merjenje. S pomočjo pregleda razvoja metod merjenja CGRP bomo pokazali, da so te omejitve že presežene.

V obsežnem preglednem članku, objavljenem leta 2022, ki zajema vse dotedanje študije meritve CGRP pri bolnikih z migreno (8), je jasno razvidno, da sta se med letoma 2005 in 2010 zamenjali metoda merjenja in vrsta vzorca za analizo. V vseh študijah do leta 2007 so uporabljali radioimunsko (RIA) metodo za določanje CGRP v plazmi. Meritve so sprva opravljali v plazmi, pridobljeni iz krvi iz zunanje jugularne vene, medtem ko so v poznejših študijah po letu 2012 vsi začeli določati CGRP z encimskoimunskimi testi na trdnem nosilcu (ELISA) v serumu, pridobljenem iz kubitalne vene. Od takrat dalje se tudi ne uporablja več dodatka peptidaznih inhibitorjev; namesto tega se večinoma priporoča takojšnja, dobro kontrolirana obdelava vzorcev (9).

Radioimunsko določanje antigena (slika 2a) je kronološko starejša tehnika, ki temelji na tekmovanju radioaktivno označenega antigena in neoznačenega antigena, prisotnega v preiskovanem vzorcu za določeno (majhno) količino

protiteles. Z merjenjem radioaktivno označenega antigena, vezanega v kompleksu antigen-protitelo, dobimo podatek o količini antigena v preiskovanem vzorcu. Več kot se radioaktivno zaznamovanega antigena veže s protitelesi, tem manjša je količina antigena v preiskovanem vzorcu. Pri metodi RIA določanja CGRP so kot protitelesa uporabili zajči antiserum, usmerjen proti podganjemu CGRP, konjugiranem z govejim serumskim albuminom za namen povečane imunogenosti, za kompetitiven substrat pa so uporabili z radioaktivnim jodom označen CGRP (10). Analiza RIA vsebuje več korakov, npr. separacijo peleta imunskih kompleksov, ki vplivajo na točnost določanja koncentracij. Poleg tega je meja detekcije metode RIA za določanje CGRP 10 pml/l (37 pg/ml), kar zahteva koncentriranje preiskovančevega vzorca z ionsko izmenjevalno kromatografijo, to pa dodatno prispeva k manjši natančnosti. Hkrati se lahko v metodi RIA zazna tudi CGRP-ju podobne peptide, kot sta kalcitonin in amilin, ter razgradne produkte CGRP, zato česar je potrebno predhodno čiščenje vzorca. Kljub omenjenim pomanjkljivostim te metode in kljub temu, da je bilo v zgolj osmih študijah, kjer so merili CGRP pri bolnikih z migreno po metodi RIA, vključeno majhno število bolnikov (med 8 in 22), so že v teh pionirskih študijah zaznali povišane plazemske ravni CGRP med glavobolom in znižanje CGRP po terapiji.

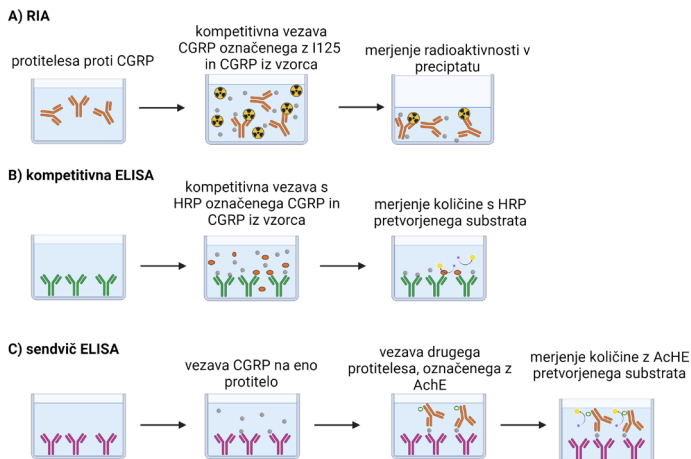
Leta 1999 so pridobili monoklonska protitelesa proti N-terminalnemu in C-terminalnemu delu CGRP, kar je povečalo specifičnost testov in omogočilo uporabo bioloških vzorcev brez čiščenja. Metode ELISA, ki so jih razvili z uporabo monoklonskih anti-CGRP protiteles, imajo posledično večjo občutljivost, saj je pri teh metodah meja detekcije 2 pg/ml. Za preiskovani vzorec se lahko neposredno uporablja plazma ali serum brez predhodne stopnje koncentriranja (11).

V vseh sedmih študijah ravni CGRP pri bolnikih z migreno, objavljenih med letoma 2013 in 2020, je bila uporabljena kompetitivna metoda ELISA, ki za vezavo CGRP uporablja na ploščico vezano monoklonsko protitelo proti CGRP (slika 2b). Za vezavo na to protitelo tekmujeta neoznačen CGRP iz bolnikovega vzorca in z biotinom označen CGRP, ki v naslednjem koraku veže avidin, konjugiran s hrenovo peroksidazo (HRP). Po dodatku substrata za HRP se odčita signal, ki je obratno sorazmeren koncentraciji CGRP v merjenem vzorcu (12).

Zaradi razlik v metodah prihaja do razlik v izmerjenih koncentracijah CGRP in podatki med študijami, merjenimi z različnimi metodami, med seboj niso neposredno primerljivi (13). Posledično se razlikujejo že same koncentracije v plazmi zdravih posameznikov. Za primer –v štirih študijah, kjer so merili CGRP z metodo RIA, so določili koncentracije med 15–49 pmol/l (57–186 pg/ml), medtem ko so v šestih študijah, kjer so merili serumske vrednosti CGRP z ELISA, med 13–75 pg/ml (8).

V zadnjem času pa so na tržišču večinoma dostopne dvojno protitelesne sendvič metode ELISA, ki imajo na ploščico vezano protitelo, usmerjeno proti

N-terminalnemu delu CGRP, za detekcijo pa uporabljajo z acetiholinesterazo (AChE) označeno detekcijsko protitelo, usmerjeno proti C-terminalnemu delu CGRP (slika 2c). Uporaba obeh protiteles poveča specifičnost določanja, saj se morata za pridobitev signala oba vezati na različna dela CGRP. S tem se zagotovi detekcija izključno intaktnih peptidov CGRP, ne pa tudi njihovih razgradnih produktov. AChE ima zelo visoko katalitično aktivnost in po dodatku raztopine substrata, to je Ellmanovega reagenta (DTNB; 5,5'-ditio-bis-2-nitrobenzojska kislina), le-tega pretvori v ionizirano obliko 2-nitro-5-tiobenzoata (TNB²⁻), ki ima spektrofotometrično zaznavno rumeno barvo. Ta kolorimetrična reakcija je boljša v primerjavi s testi, ki za detekcijo vezave uporabljajo hrenovo peroksidazo. Posledično imajo encimske metode z AChE nižje signale ozadja, boljšo občutljivost testa (raven detekcije 2 pg/ml) in večje dinamično območje. Edino študijo, ki je merila ravni CGRP s to metodo, so objavili Messlinger in soavtorji v letu 2021, pri čemer so sistematično proučevali predanalitske dejavnike, ki morebiti vplivajo na merjene ravni CGRP (13). V študiji so ugotovili, da merjenje CGRP v z ekstrakcijo prečiščeni plazmi kljub preračunom ne odraža realnih vrednosti in da je ravni CGRP z uporabo sendvič metode ELISA mogoče določati neposredno iz plazme. Ugotovili so, da uporaba različnih matriksov za redčenje standardov poda različne vrednosti, zato svetujejo uporabo enakega matriksa za redčenje standarda, kot so biološki vzorci, ki jim merimo CGRP (na primer uporaba plazme brez CGRP). Druga možnost je, da za vse meritve, ki jih želimo primerjati, uporabljamo enak matriks. Ugotovili so še, da zamrzovanje vzorca za krajši čas ni spremenilo koncentracije CGRP in da je takojšnja shranitev vzorcev v zamrzovalniku nadomestila uporabo peptidaznih inhibitorjev. Pri dolgoročnem hranjenju v zamrzovalniku je bila izmerjena koncentracija CGRP pomembno zmanjšana, zato priporočajo čimprejšnje meritve. Iz članka sicer ni razvidno, ali so bili vzorci, hranjeni osem mesecev v zamrzovalniku, pri katerih poročajo zmanjšano koncentracijo CGRP, zamrznjeni v več alikvotih ali pa so en vzorec morda večkrat odtalili. Večkratno odmrzovanje bi tako lahko imelo večji vpliv kot pa samo dolgoročno zamrzovanje. Čeprav v študiji uporabo peptidaznih inhibitorjev sicer priporočajo, pa hkrati poudarjajo, da je še pomembnejše takojšnje zamrzovanje in čimbolj enako ravnanje z vsemi vzorci. Meritve CGRP v različnih analizah so se sicer izkazale za zelo ponovljive. V zaključku ta študija še ugotavlja, da so v ravneh CGRP prisotne velike interindividualne razlike med zdravimi preiskovanci, medtem ko so bile ravni pri 56 posameznikih, merjene v razmiku 12 ur, v 99 % enake.



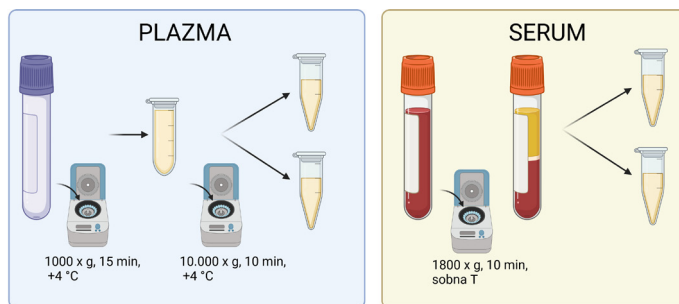
Slika 2. Različne metode za merjenje CGRP. Slika je bila ustvarjena z Biorender.com.

LABORATORIJSKI IZSLEDKI MERITEV CGRP V UKC LJUBLJANA

Metode in materiali

Preiskovanci

V študijo smo vključili 40 bolnikov z migreno (povprečna starost 34,8 let (24–69), 6 moških in 34 žensk).



Slika 3. Obdelava vzorcev krvi za določanje CGRP. Slika je bila ustvarjena z Biorender.com.

Bolnikom smo v dveh časovnih točkah odvzeli dva vzorca krvi, enega z dodatkom antikoagulantnega EDTA in drugega brez. Prvi odvzem smo izvedli pred uvedbo terapije, drugega pa približno tri mesece po njeni uvedbi. Vzorec krvi z EDTA smo takoj prenesli na led in v najkrajšem času (do 20 min) zavrteli pri +4 °C, na 1.000 x g, 15 minut (slika 3). Zgornji del plazme smo prenesli v novo centrifugirko in zavrteli pri +4 °C, na 10.000 x g, 10 minut. Plazmo smo razdelili v dve mikrocentrifugirki in takoj shranili na –80 °C. Vzorec krvi brez dodanega antikoagulantnega smo 30 minut po odvzemu vrteli pri sobni temperaturi na 1800

x g 10 minut. Serum smo oddelili v dve mikrocentrifugirki in takoj shranili na $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$

CGRP ELISA

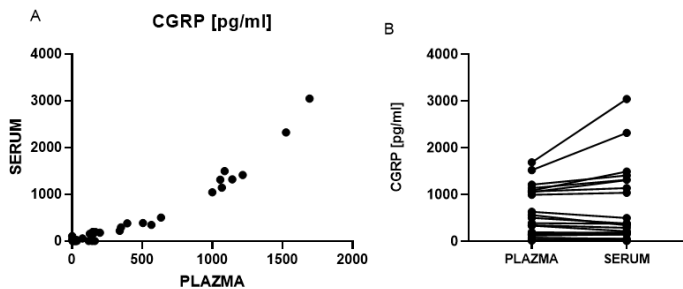
Za določanje CGRP v serumu in plazmi smo uporabili Biovendorjev analizni komplet, ki temelji na sendvič tehniki metode ELISA z dvojnimi protitelesi in je enak tisti, uporabljeni v študiji Messlinger in soavtorjev (13). Polistirensko mikrotitrsko ploščico z vezanim monoklonskim protitelesom, usmerjenim proti peptidu CGRP, smo petkrat sprali s 300 ul priloženega spiralnega pufra. Nato smo nanесли 100 ul standardov, kontrolnih vzorcev in vzorcev preiskovancev (neredčen serum ali plazma) in dodali 100 ul raztopine konjugata (anti-CGRP, konjugirano z AChE) ter inkubirali pri $+4\text{ }^{\circ}\text{C}$ od 16 do 20 ur. Naslednji dan smo ploščico sprali s 300 ul spiralnega pufra z vmesnim dvominutnim tresenjem na stresalniku. Na mikrotitrsko ploščico smo nanесли 200 ul raztopine substrata DTNB in inkubirali na sobni temperaturi v temi. Absorbanco smo merili na spektrofotometru pri valovni dolžini 405 nm vsakih 10 minut, dokler zgornji standard ni dosegel 1500 mOD.

Merilno območje analiznega kompleta je 7,8–1000 pg/ml z mejo detekcije v plazmi 2 pg/ml. Z navzkrižno reaktivnostjo zaznamo tako CGRP1 in CGRP2, ne pa tudi razgradnih produktov CGRP in amilina oziroma kalcitonina.

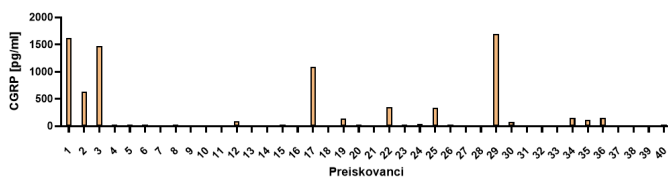
REZULTATI

V prvem koraku smo preverili, kako se razlikujejo izmerjene vrednosti CGRP glede na preiskovani vzorec, in sicer kakšne so izmerjene vrednosti CGRP v plazmi v primerjavi s tistimi v serumu. Ugotovili smo, da so vrednosti zelo primerljive (slika 4a) in med seboj statistično značilno korelirajo (Pearson $r = 0,9652$, $p < 0,0001$). Pri pregledu posameznih meritev smo ugotovili, da je bilo 35/76 (46 %) plazemskih vzorcev pod mejo detekcije analiznega kompleta, medtem ko je bilo pri serumu takih 46/76 (61 %) meritev. Pri vzorcih, ki so imeli pozitivne vrednosti, smo sicer v serumu zaznali nekoliko višje koncentracije (slika 4b). Dokler ne pojasnimo morebitnega kliničnega pomena zelo nizkih koncentracij CGRP, smo nadaljnje analize izvajali na plazemskih vzorcih.

Meritve CGRP v preiskovani plazmi so pokazale precejšnje razlike v ravneh CGRP med preiskovanci v naši kohorti, o čemer so poročali tudi v študiji Messlinger in sodelavci (13). Ob prvem odvzemu smo izmerljive vrednosti v plazmi zaznali pri 24/40 preiskovancih (slika 5). Vrednosti CGRP so v povprečju znašale 339 pg/ml z razponom od 2 pg/ml do 1693 pg/ml.

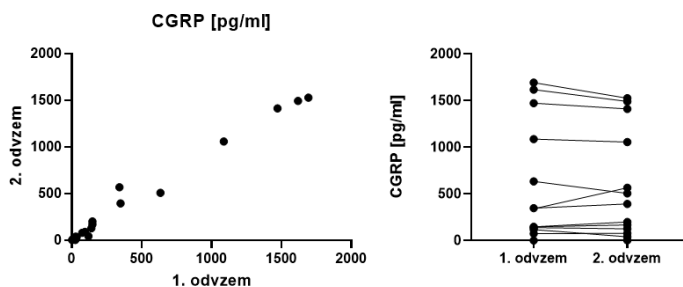


Slika 4. Primerjava koncentracije CGRP v serumu in plazmi v istem vzorcu.



Slika 5. Koncentracije CGRP v plazmi ob prvem odvzemu.

V nadaljevanju smo primerjali, koliko se vrednosti pri posameznih osebah spreminjajo s časom. Med posamezniki, pri katerih ob prvem odvzemu nismo zaznali merljivih koncentracij CGRP, tudi v drugem odvzemu peptida CGRP nismo zaznali. Pri 24 preiskovancih, pri katerih smo ob prvem odvzemu zaznali merljive vrednosti CGRP, pa so meritve pri ponovnem odvzemu krvi čez približno tri mesece pokazale, da se vrednosti niso občutno spremenile (slika 6).



Slika 6. Meritve CGRP v plazmi v dveh časovnih točkah.

SKLEPNE MISLI – SPOROČILO ZA DOMOV

Naša študija je ena izmed prvih študij, ki je določala ravni CGRP s sendvič metodo ELISA z uporabo dveh protiteles. Meritve CGRP so tako v plazemskem kot tudi serumskem vzorcu zelo primerljive, pri čemer smo pri določenih vzorcih v plazmi izmerili vrednosti CGRP, medtem ko v serumu pri nekaterih posameznikih zelo nizkih vrednosti nismo uspeli določiti. Vrednosti CGRP so

dokaj stabilne pri istih preiskovancih, medtem ko se med preiskovanci zelo razlikujejo. Potrebne so nadaljnje študije predanalitskih in analitskih pogojev merjenja ravni CGRP, da razjasnimo še druge vplive na meritve, kot so npr. čas med odvzemom in obdelavo vzorca, dolgoročno shranjevanje in večkratno odtajevanje.

LITERATURA

1. Kumar A, Potts JD, DiPette DJ. Protective Role of α -Calcitonin Gene-Related Peptide in Cardiovascular Diseases. *Frontiers in Physiology*. 2019; 10.
2. Kumar A, Williamson M, Hess A, et al. Alpha-Calcitonin Gene Related Peptide: New Therapeutic Strategies for the Treatment and Prevention of Cardiovascular Disease and Migraine. *Front Physiol*. 2022; 13: 826122.
3. Fila M, Sobczuk A, Pawlowska E, et al. Epigenetic Connection of the Calcitonin Gene-Related Peptide and Its Potential in Migraine. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(11): 6151.
4. Russell FA, King R, Smillie SJ, et al. Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*. 2014; 94(4): 1099–142.
5. Portaluppi F, Trasforini G, Margutti A, et al. Circadian rhythm of calcitonin gene-related peptide in uncomplicated essential hypertension. *J Hypertens*. 1992; 10(10): 1227–34.
6. Hoffmann J. The analysis of calcitonin gene-related peptide – a narrow path between useful and misleading findings. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2020; 40(12): 1271–3.
7. Kraenzlin ME, Ch'ng JLC, Mulderry PK, et al. Infusion of a novel peptide, calcitonin gene-related peptide (CGRP) in man. Pharmacokinetics and effects on gastric acid secretion and on gastrointestinal hormones. *Regulatory Peptides*. 1985; 10(2): 189–97.
8. Kamm K. CGRP and Migraine: What Have We Learned From Measuring CGRP in Migraine Patients So Far? *Frontiers in Neurology*. 2022; 13.
9. Edvinsson L, Ekman R, Goadsby PJ. Measurement of vasoactive neuropeptides in biological materials: Problems and pitfalls from 30 years of experience and novel future approaches. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2010; 30(6): 761–6.
10. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Annals of Neurology*. 1990; 28(2): 183–7.
11. Grange RD, Thompson JP, Lambert DG. Radioimmunoassay, enzyme and non-enzyme-based immunoassays. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 2014; 112(2): 213–6.
12. USCN. ELISA Kit for Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP) 2024 [cited 2024 March 2024]. Available from: <https://www.uscn.com/uscn/ELISA-Kit-for-Human-Calcitonin-Gene-Related-Peptide-CGRP-102.htm>.
13. Messlinger K, Vogler B, Kuhn A, et al. CGRP measurements in human plasma - a methodological study. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2021; 41(13): 1359–73.



doc. dr.

KATJA LAKOTA

mag. farm.

Doc. dr. Katja Lakota, mag. farm., je leta 2014 doktorirala iz biomedicine na Fakulteti za farmacijo Univerze v Ljubljani. V doktorski nalogi se je ukvarjala z odzivom akutne faze in vnetjem. Zaposlena je v Laboratoriju za imunologijo revmatizma, Klinični oddelek za revmatologijo, UKC Ljubljana, kjer vodi raziskovalni program Sistemske avtoimunske bolezni. Kot Fulbrightova štipendistka in podoktorska ARIS raziskovalka je raziskovala mehanizme, ki vodijo do razvoja fibroze pri sistemske sklerozi. Je nosilka predmeta Sistemska biologija pri boleznih človeka na dodiplomskem študijskem programu Bioinformatika, FAMNIT, UP.

DINAMIKA ABSENTIZMA ZARADI MIGRENE 2001–2022

DYNAMICS OF ABSENTEEISM DUE TO MIGRAINE 2001–2022

Petra Došenović Bonča, Aleša Lotrič Dolinar

POVZETEK

Preučujemo dinamiko bremena bolniških odsotnosti z dela zaradi migrene, ki je pomemben vir posrednih stroškov te bolezni (1, 2). Spremembe analiziramo tako na družbeni ravni kot na ravni pacienta na bolniškem staležu za Slovenijo v obdobju od leta 2001 do leta 2022 na podlagi nacionalne baze podatkov NIJZ o odsotnosti z dela zaradi migrene. Spremembe družbenega bremena zaradi absentizma, izraženo tako vrednostno kot s kumulativnim številom izgubljenih koledarskih dni na letni ravni, so posledica sprememb v številu pacientov na bolniškem staležu in spreminjajočih se vzorcev komponent njihovega bremena, tj. povprečnega števila epizod bolniške odsotnosti na pacienta in povprečne dolžine bolniške odsotnosti.

Ključne besede: absentizem, bolniška odsotnost, dinamika, migrena, posredni stroški, stroški bolezni.

ABSTRACT

We studied the dynamics of sickness absenteeism due to migraine, which represents an important source of indirect costs associated with the disease (1, 2). Our analysis encompassed both societal-level and patient-level changes in Slovenia from 2001 to 2022, using data from the national NIPH database on sick leave. The changes in the societal burden of sickness absenteeism, expressed both in monetary terms and as the annual cumulative number of lost calendar days, result from changes in the number of patients on sick leave, as well as changing patterns of patient-level burden components, i.e. the average number of episodes per patient and average duration of sick leave episodes.

Keywords: absenteeism, cost of illness, dynamics, indirect costs, migraine, sick leave.

LITERATURA

1. Vaghi G, De Icco R, Tassorelli C, et al. Who cares about migraine? Pathways and hurdles in the European region - access to care III. *J Headache Pain.* 2023; 24: 120
2. Baigi K, Stewart WF. Headache and migraine: a leading cause of absenteeism. *Handb Clin Neurol.* 2015; 131: 447–463.



prof. dr.

PETRA DOŠENOVIĆ BONČA

Dr. Petra Došenović Bonča je izredna profesorica na Ekonomski fakulteti Univerze v Ljubljani. Njeni raziskovalni področji sta ekonomika javnega sektorja in ekonomika zdravstva. Na slednje posega tudi njena doktorska disertacija iz leta 2011 z naslovom Inovacije kot dejavnik učinkovitosti in uspešnosti bolnišnic v Sloveniji. Petra Došenović Bonča je članica Sosveta za zdravje Statističnega urada Republike Slovenije in Projektnega sveta ZZZS za vzpostavitev celovitega upravljanja sistema SPP. Je tudi članica Zdravstvenega sveta, ki je najvišji strokovno usklajevalni in posvetovalni organ ministra za zdravje na področju zdravstvene dejavnosti, zdravstvenega varstva in zdravstvenega zavarovanja. Petra Došenović Bonča je članica znanstvenih organizacij International Health Economics Association in The Professional Society for Health Economics and Outcomes Research. V obdobju 2013–2017 je bila na Ekonomski fakulteti koordinatorka mednarodne akreditacije poslovnih šol EQUIS. Objavila je znanstvene prispevke, v katerih analizira in proučuje različne vidike slovenskega zdravstvenega sistema in reforme ter politike v tem sektorju. Je soavtorica učbenika Ekonomika zdravstva: zdravstvo kot gospodarska dejavnost v javnih zdravstvenih sistemih. Sodeluje v svetovalnih projektih na področju zdravstva v Sloveniji. Na Ekonomski fakulteti je aktivno sodelovala pri razvoju magistrskega študija Management in ekonomika v zdravstvenem varstvu. Od leta 2017 je tudi vodja tega programa, predava pa pri predmetih Osnove ekonomike zdravstvenega varstva, Ekonomske analize v zdravstvu, Zdravstveno zavarovanje ter Zdravstvo in zdravstveni sistemi. Aktivna je tudi na področju vseživljenjskega izobraževanja s področja ekonomike zdravstva.



doc. dr.

ALEŠA LOTRIČ DOLINAR

Aleša Lotrič Dolinar je zagovarjala doktorsko disertacijo na Ekonomski fakulteti Univerze v Ljubljani, kjer je zaposlena na Katedri za matematiko, statistiko in operacijske raziskave. Kot nosilka, sonosilka oz. sodelavka pedagoško deluje pri predmetih s statističnega področja (Statistična analiza, Kvantitativne metode v financah, Kvantitativne metode 1 na programu Management in ekonomika v zdravstvenem varstvu). Raziskovalno je aktivna na področju statistike z aplikacijami v financah, uradni statistiki, demografiji, pokojninskem sistemu, zdravstvu.



BOLNIK Z MIGRENO V SPLOŠNI URGENTNI AMBULANTI

MIGRAINE PATIENTS IN THE GENERAL EMERGENCY ROOM

Jan Travnšek, Matija Zupan

POVZETEK

Migrena je eden izmed pogostejših vzrokov prihoda v urgentno ambulanto. Bolniki, ki tožijo zaradi glavobola, imajo v veliki večini migreno in so velikokrat deležni nepotrebnih diagnostičnih pristopov v urgentni ambulanti, čeprav nimajo opozorilnih znakov, ki bi terjali nadaljnjo diagnostiko (1). Predstavljamo algoritem, ki bi v splošni urgentni ambulanti olajšal prepoznavo migrene, predstavil dejavnike, ki zahtevajo natančnejšo diagnostiko, osnovne pristope k prekinitvi migrenskega napada v splošni urgentni ambulanti in merila za napotitev bolnika k nevrologu.

Ključne besede: abortivna terapija, migrena, nefarmakološki ukrepi, preventivna terapija, urgentna ambulanta.

Najpomembnejši korak v obravnavi glavobola je prepoznavanje sekundarnih glavobolov. Pomagamo si s kratico SNOOP10, ki vključuje vzroke sekundarnih glavobolov. Prisotnost katerega koli od teh znakov terja nadaljnjo obravnavo pri nevrologu. Pri odkrivanju simptomov in znakov, ki jih vključuje SNOOP10, si pomagamo predvsem z natančno anamnezo ter splošnim in nevrološkim statusom. Opozorilni znaki, vključeni v SNOOP10, so sistemski znaki (angl. systemic signs of disease), anamneza neoplazme (angl. neoplasm history), nevrološki izpad (angl. neurological deficit), nenadno nastali glavobol (angl. onset of headache is abrupt), starost, nižja od pet let ali višja od 65 let (angl. onset before age 5 or after age 65), sprememba vzorca glavobola (angl. pattern change), pozicijski glavobol (angl. positional), glavobol, sprožen z Valsalvinim manevrom, kihanjem, kašljanjem ali naporom (angl. precipitated by Valsalva, sneezing, coughing or exercise), papiledem (angl. papilledema), progresiven glavobol (angl. progressive headache), nosečnost in poporodno obdobje (angl. pregnancy and puerperium), boleče oko z avtonomnimi znaki (angl. painful eye with autonomic features), popoškodbeni glavobol (angl. posttraumatic onset), čezmerna raba zdravil ali začetek po uvedbi novega zdravila (angl. painkiller overuse or new drug at onset) (1, 2).

Ko izključimo prisotnost sekundarnega glavobola, ločimo med migreno in drugimi primarnimi glavoboli. Migrenski glavobol je tipično unilateralen, pulzirajoč, zmeren do hud, posamezniki se pogosto umaknejo v temen in tih prostor, spremlja ga slabost in/ali bruhanje, fotofobija, fonofobija ter traja od 4 do 72 ur. Dvajset odstotkov bolnikov ima migrensko avro, ki poteka z reverzibilnimi vizualnimi, senzoričnimi, govorno/jezikovnimi, motoričnimi, debelnimi ali retinalnimi simptomi oz. znaki. Drugi primarni glavoboli so

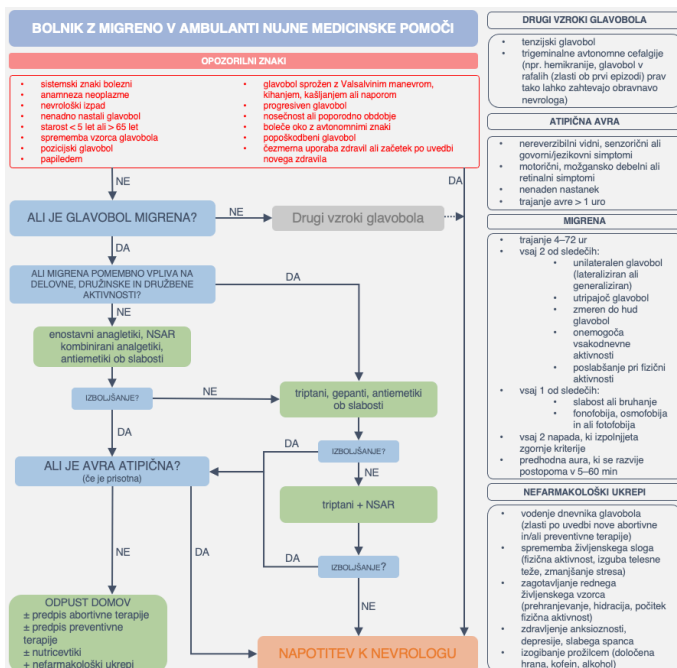
tenzijski glavobol (bilateralen, občutek tiščočega traka okoli glave, brez slabosti/bruhanja), trigeminalne avtonomne cefalgije (bolečina na predelu oživčenja trigeminalnega živca z ipsilateralnimi kranialnimi avtonomnimi znaki). Trigeminalne avtonomne cefalgije vključujejo glavobol v rafalih, paroksizmalno hemikranijo, kratkotrajne unilateralne nevroalgične glavobole s konjunktivalno injekcijo in solzenjem (angl. short-lasting unilateral neuralgiform headaches with conjunctival injection and tearing (SUNCT)), kratkotrajne unilateralne nevroalgične glavobole s kranialnimi avtonomnimi znaki (angl. short-lasting unilateral neuralgiform headaches with cranial autonomic features (SUNA)) in kontinuirano hemikranijo. Trigeminalne avtonomne cefalgije prav tako terjajo specialistično nevrološko obravnavo (3).

Pomembna je opredelitev intenzivnosti migrenskega glavobola. Migrenski glavobol, ki pomembno vpliva na delovne, družinske in družbene aktivnosti, je zmeren do hud, zato prej posežemo po bolj ciljani terapiji. Blage migrenske glavobole zdravimo z nesteroidnimi antirevmatiki (NSAR) in analgetiki (acetilsalicilna kislina (1000 mg), ibuprofen (200–400 mg), naproksen (550 mg), diklofenak (50–100 mg), paracetamol (1000 mg), metamizol (1000 mg)). Zmerne do hude migrenske glavobole lahko že v splošni urgentni ambulanti zdravimo s triptani (sumatriptan (50–100 mg tablete s hitrim sproščanjem, 20 mg nosno pršilo ali 6 mg s. c.), zolmitriptan (2,5 mg), naratriptan (2,5 mg), eletriptan (40 mg), frovatriptan (2,5 mg)) ali gepanti (rimegepant (75 mg)). Antiemetike predpisujemo po potrebi ob prisotnosti slabosti in/ali bruhanja (metoklopramid (10–20 mg p. o., 20 mg svečke, 10 mg i. v., i. m., s. c.), domperidon (20–30 mg)) (3, 4). Če pri zmernem do hudem migrenskem glavobolu ne pride do izboljšanja, je potrebna napotitev k nevrologu. Prav tako je potrebna napotitev k nevrologu pri vseh bolnikih z atipično avro, ki traja dlje kot eno uro, vključuje nereverzibilne vidne, senzorične ali govorno/jezikovne simptome, ima nenaden nastanek ali vključuje motorične, možganskodebelne ali retinalne simptome.

Bolnikom, ki so odpuščeni domov, predpišemo ustrezno abortivno terapijo in preventivno zdravljenje s konvencionalnimi zdravili, kot so antikonvulzivi (topiramat, valproat), gabapentinoidi (gabapentin, pregabalin), zaviralci adrenergičnih receptorjev beta (propranolol), sartani (kandesartan), inhibitorji angiotenzinske konvertaze (lizinopril) in gepanti (rimegepant). Biološka zdravila so v domeni nevrologa. Svetujemo tudi nutricevtike (magnezij 400–600 mg dnevno in koencim Q-10 3 x 100 mg dnevno). Pomembna je poučitev bolnika o nefarmakoloških ukrepih, kot so sprememba življenjskega sloga (telesna dejavnost, izguba telesne teže, zmanjšanje stresa), zagotavljanje rednega življenjskega vzorca (prehranjevanje, hidracija, počitek, telesna dejavnost), zdravljenje anksioznosti, depresije, slabega spanca in izogibanje sprožilcem (določena hrana, kofein, alkohol). Bolniki naj vodijo dnevnik glavobola, zlasti po uvedbi nove abortivne in/ali preventivne terapije (3).

Migrena predstavlja veliko breme bolnikom, in ker predstavlja pogost vzrok prihoda v splošno urgentno ambulanto, sta pomembni dobra prepoznavna in

obrnava migrenskega glavobola. Velikokrat je možno migrenski glavobol prekiniti že v splošni urgentni ambulanti, bolniki z odpornejšimi oblikami migren pa sodijo k nevrologu.



Slika 1. Algoritem za obravnavo bolnika z glavobolom v splošni urgentni ambulanti.

ABSTRACT

Migraine is one of the more common reasons for emergency room visits. The majority of patients who complain of headache actually have a migraine, often undergoing unnecessary diagnostic procedures in the emergency room, despite lacking warning signs that require further diagnosis (1). In the present article, we present an algorithm that facilitates the recognition of migraine in the general emergency clinic, the factors that require more accurate diagnosis, the basic approaches to interrupting a migraine attack in the general emergency clinic and the criteria for referring the patient to a neurologist.

Keywords: abortive therapy, emergency department, migraine, non-pharmacological measures, preventive therapy.

LITERATURA

1. Robblee J, Grimsrud KW. *Emergency Department and Inpatient Management of Headache in Adults*. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2020; 20(4). doi:10.1007/s11910-020-01030-w
2. Do TP, Remmers A, Schytz H, et al. *Red and orange flags for secondary headaches in clinical practice: SNNOOP10 list*. *Neurology*. 20219; 92(3) 134–44. doi:10.1212/WNL.0000000000006697
3. Mier RW, Dhadwal S. *Primary Headaches*. *Dental clinics of North America*. 2018; 62 (4): 61128. doi:10.1016/j.cden.2018.06.006
4. *Migrena*. *Migrena 2023: zbornik poglavij strokovnega srečanja in učbenik za zdravnike, zdravstvene delavce in študente Medicinske in Zdravstvene fakultete*. Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni, 2023. [cited March 3, 2024] Available at: <http://knjige.glavobol.com/migrena2023.pdf>



JAN TRAVNŠEK

dr. med.

Jan Travnšek, dr. med., zaposlen na UKC Ljubljana kot zdravnik pripravnik. Leta 2023 je diplomiral na Medicinski fakulteti Univerze v Ljubljani. V letih 2020/2021 se je izobraževal na univerzitetni kliniki Charité v Berlinu. Leta 2021 je prejel Prešernovo priznanje Medicinske fakultete za delo o vlogi polimorfizmov matriksnih metaloproteinaz pri Parkinsonovi bolezni.



VLOGA MEDICINSKE SESTRE PRI OBRAVNAVI PACIENTA S PRIMARNIM GLAVOBOLOM

NURSES' ROLE IN THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH PRIMARY HEADACHE

Albina Ličina, Alenka Škerjanec Hodak

POVZETEK

Medicinske sestre imajo v multidisciplinarnem timu pomembno vlogo pri obravnavi pacientov s primarnim glavobolom. V specializiranih centrih za glavobole po Evropi še vedno ni enotnega soglasja o tem, katere naloge izvaja zdravstvena nega. Ugotovili so pomanjkanje znanstvenih podatkov o učinkovitosti različnih strategij in kombinacij, ki jih ponujajo zdravniki, fizioterapevti, psihologi in medicinske sestre. K pacientu usmerjena zdravstvena nega predstavlja novejši pristop k obravnavi glavobolov, zlasti migrene, ki vpliva na bolnikovo splošno počutje, s širitvijo bolnikove lastne vloge pri zdravstveni oskrbi. Definira zdravstveno obravnavo, ki v procesu odločanja vzpostavlja partnerstvo med zdravstvenimi delavci, pacienti in njihovimi družinami. Namen so ozaveščanje pacienta in zagotavljanje podpore, tolažbe, sprejemanje legitimnosti njegovih težav in vzpostavitev zaupanja. Kompetence specializirane medicinske sestre za glavobol se najlažje vzpostavijo ob neposrednem delu s pacienti, z načrtovanjem oskrbe in sodelovanjem z drugimi zdravstvenimi delavci. Cilj je zagotoviti primeren koncept interdisciplinarnega zdravljenja, ki ustreza pacientom z glavobolom. Takšna obravnava se je v klinični praksi izkazala za koristno, saj v nevroloških ambulantah skrajšuje čakalne vrste, poveča dostop do specializirane obravnave, omogoča natančnejše in pogostejše spremljanje bolnika, izboljša učinek zdravljenja, nadzor nad porabo zdravil, prilagajanje zdravljenja in izboljšuje kakovost življenja, s tem pa povečuje bolnikovo zaupanje in adherenco ter omogoča po meri prilagojeno zdravljenje.

Ključne besede: ambulantna obravnava pacienta, medicinska sestra, migrena, primarni glavobol.

ABSTRACT

Nurses play an important role in the multidisciplinary team treating patients with primary headache. In specialized headache centers across Europe, there is still no uniform definition of which tasks are performed by nurses. There is lack of scientific data on the effectiveness of different strategies and combinations offered by doctors, physiotherapists, psychologists and nurses. Patient-centered nursing is a newer approach to addressing headache health, especially migraines, which affects patients' overall well-being, by expanding their own role in healthcare. This type of nursing establishes a partnership between health professionals, patients and their families in the

decision-making process. The aim is to raise patients' awareness and provide support, comfort and acceptance of the legitimacy of their problems and establish trust. The competencies of a specialist headache nurse are most easily established when working directly with patients, planning care and collaborating with other healthcare professionals. The goal is to provide an appropriate interdisciplinary treatment concept that is tailored to headache patients. Such treatment has proven to be useful in clinical practice, as it shortens waiting times in neurological outpatient clinics, increases access to specialized treatment, enables more accurate and frequent monitoring of patients, improves the effect of treatment, controls drug consumption, adjusts treatment and improves quality of life, thereby increasing patients' confidence and adherence, while also enabling personalized treatment.

Keywords: migraine, nurse, outpatient treatment, primary headache.

UVOD

Diagnoza primarnega glavobola je postavljena ob upoštevanju smernic, znakov in simptomov, ki bi lahko kazali na sekundarni vzrok glavobola. Posebej previdno je treba obravnavati paciente, ki imajo zgodovino rakavega obolenja in so mlajši od 20 let, pa tudi imunsko oslabele paciente, kjer lahko pride do okužbe centralnega živčnega sistema, in paciente z nevrološkim obolenjem, povezanim z virusom HIV. Smernice vključujejo tudi priporočila pri glavobolu zaradi prekomerne uporabe zdravil (1).

Med primarne glavobole sodijo migrenski, tenzijski in klusterski glavoboli. Prisotnost migrene v življenju posameznika je bila ocenjena na 14 %, medtem ko njena enoletna razširjenost znaša okoli 35 %, kar je zelo blizu ocenjenim 38 % za tenzijski tip glavobola. Znano je, da je migrena premalokrat diagnosticirana, 54,5 % pacientov se iz različnih razlogov ne posvetuje z zdravnikom in 13,3 % pacientov ni pravilno diagnosticiranih (2). Migrena je kompleksna in spremenljiva motnja, ki upravičuje pacientu prilagojen pristop, vključno s farmakološkimi in nefarmakološkimi komponentami, kot so biološki, čustveni in vedenjski dejavniki migrene (3).

MEDICINSKA SESTRA PRI OBRAVNAVI BOLNIKOV Z MIGRENO

Medicinske sestre imajo v multidisciplinarnem timu pomembno vlogo pri obravnavi pacientov s primarnim glavobolom. V specializiranih centrih za glavobole po Evropi ni enotnega soglasja o tem, katere naloge izvaja zdravstvena nega (3). Ugotovili so pomanjkanje znanstvenih podatkov o učinkovitosti različnih strategij in kombinacij, ki jih ponujajo zdravniki, fizioterapevti, psihologi in medicinske sestre (4). Raziskava, ki je primerjala vpliv negovalnega in medicinskega pristopa na obravnavo pacientov z glavobolom, kakovost življenja in samostojnost pacientov z migreno, je pokazala, da lahko

sodelovanje zdravstvene nege zmanjša vpliv migrene na kakovost življenja in je povezano z večjo samostojnostjo pacientov (2).

Za ustrezno zdravljenje glavobola je bistveno, da se začne tako, da pacient razume svoje potrebe, kar je mogoče doseči z ugotavljanjem njegovih osebnih želja in vrednot. K pacientu usmerjena zdravstvena nega predstavlja pristop k obravnavi zdravja in bolezni, ki vpliva na človekovo splošno počutje, s širitvijo pacientove vloge pri zdravstveni oskrbi. Definira zdravstveno obravnavo, ki v procesu odločanja vzpostavlja partnerstvo med zdravstvenimi delavci, pacienti in njihovimi družinami, če je potrebno. Namen je ozaveščanje pacienta in zagotavljanje pomiritve, podpore, tolažbe, sprejemanje legitimnosti njegovih težav in vzpostavitev zaupanja. Kompetence specializirane medicinske sestre za glavobol se najlažje vzpostavijo ob neposrednem delu s pacientom, z načrtovanjem oskrbe in sodelovanjem z drugimi zdravstvenimi delavci. Cilj je zagotoviti primeren koncept interdisciplinarnega zdravljenja, ki ustreza pacientu z glavobolom (4).

Glavne dejavnosti, ki jih izvaja medicinska sestra v ambulanti za preventivo primarnega glavobola (APPG), vključujejo intervalna posvetovanja s pacienti, predvidena za spremljanje njihovega napredka. Cilj je spremljati epizode glavobolov, učinkovitost in toleranco zdravil, pomagati pacientu s prilagajanjem terapije in zagotoviti dostopnost za njegova vprašanja. V sklopu obravnave v APPG medicinska sestra povpraša po zgodovini glavobolov, oceni stopnjo onesposobljenosti, zagotovi in oceni dnevnik glavobolov ter ponudi podporo in svetovanje. S pacientom se pogovori o težavah, ki jih prinaša glavobol v njegov življenjski slog, sprožilnih dejavnikih, uporabi zdravil, zamenjavi zdravil ali odtegnitvi zaradi prekomerne uporabe analgetikov.

Na plakatu je na primeru bolnice predstavljena vloga medicinske sestre v zvezi z izobraževanjem bolnika, ki ima predpisano zdravljenje z biološkimi in drugimi novejšimi zdravili za preprečevanje migrene. Napredek v razumevanju patogeneze migrene je identificiral nove cilje za preprečevanje akutnega migrenskega napada in tudi preventivnega zdravljenja. Monoklonska protitelesa (mPt) proti peptidu, povezanem z genom za kalcitonin (CGRP), predstavljajo prva zdravila, ki temeljijo na specifičnih mehanizmih preventivnega zdravljenja migrene (5). Nove učinkovine so usmerjene na CGRP, za katerega je bilo dokazano, da ima odločilno vlogo v centralni in periferni poti, ki vodi v migrenski napad (5). Ker se zdravilo aplicira v podkožje, je treba bolnika pred prvo aplikacijo usposobiti za pravilno rokovanje z zdravilom in njegovo apliciranje. Poučiti ga je treba o predvidenih učinkih zdravila in prepoznavanju morebitnih neželenih učinkov. Cilj je opolnomočiti bolnika in ga pripraviti, da si zdravilo doma samostojno aplicira. Medicinska sestra učenje aplikacije po potrebi tudi ponovi in pacientu omogoči možnost dodatnega posveta, s tem pa tudi občutek podpore in varnosti.

Po prvi aplikaciji zdravila v APPG sledijo redni kontrolni posveti, ki jih medicinska sestra izvede po telefonu ali elektronski pošti. Prvi se izvede po treh in drugi

po šestih mesecih. Medicinska sestra na vsaki kontroli ugotovi trenutno stanje pacienta, spremlja napredek pri zdravljenju, identificira težave, povezane s stranskimi učinki zdravljenja, ponudi podporo pacientu in ga spodbuja, da vodi dnevnik glavobola. Ustrezno spremljanje pacientov zagotavlja boljše upoštevanje zdravljenja ter po potrebi sprejetje ustreznih ukrepov, kot je zamenjava zdravil. Če je zdravljenje uspešno in obvladljivo, v nadaljevanju pregledi sledijo enkrat letno.

Uspešnost preventivnega zdravljenja se meri s pomočjo orodja MIDAS (Migraine Disability Assessment) (6) in kaže z zmanjšanjem pogostosti migrenskih napadov in njihove intenzivnosti, izboljšanjem kakovosti življenja in preprečevanjem tveganja za pojav kroničnih migrenskih glavobolov. Lestvica MIDAS je bila razvita za oceno z glavobolom povezane invalidnosti bolnikov z migreno (6). Test učinka glavobola s šestimi točkami (HIT-6) je bil zasnovan za zagotavljanje globalnega merjenja neugodnega učinka glavobola in je bil razvit za uporabo pri presejanju in spremljanju bolnikov z glavoboli v klinični praksi ter kliničnih raziskavah. Postavke HIT-6 merijo škodljiv vpliv glavobola na delovanje v družbi, delovanje vlog, vitalnost, kognitivno delovanje in psihološko stisko. HIT-6 meri tudi resnost glavobola (7).

Na področju obravnave pacientov s primarnim glavobolom potrebuje medicinska sestra specialna znanja, ki jih razvija s sodelovanjem v kliničnih raziskavah in ob uvajanju sprememb v pristopih zdravstvene oskrbe. Aktivnosti medicinske sestre lahko na eni strani pripomorejo k zadovoljstvu pacientov in na drugi strani k boljši organizaciji področja.

BOLNICA Z MIGRENO IN PREVENTIVNIM ZDRAVLJENJEM Z MONOKLONSKIMI PROTITELESI ZA PREPREČEVANJE MIGRENE

Enainpetdesetletna vodja kuhinje se v naši APPG ambulanti vodi zaradi migrenskih glavobolov brez avre. Leta 2022 je prvič prišla na nevrološki pregled. Takrat je navedla, da je imela že najmanj osem let migrenske glavobole. Navedla je do deset migrenskih dni intenzivnosti 10/10 v mesecu, kadar zdravila za akutno zdravljenje niso bila uspešna. Med napadi je navedla slabost, motila jo je svetloba, včasih hrup, bila je povsem onesposobljena. Od sprožilnih dejavnikov je identificirala motnjo spanja in pomanjkanje kave. Sicer je bila zdrava in brez redne terapije. Marca 2022 ji je nevrolog v terapijo uvedel Propranolol, ki ga ni prenašala, pojavila se je jutranja slabost, zato je Propranolol ukinita. Takrat je mesečno jemala tudi do 14 tablet triptanov in analgetikov (Imigran Sprint 50 mg in Nalgesin forte). Redno je vodila dnevnik glavobola in ob tem beležila postopno večanje mesečnega števila migrenskih dni. Navajala je zelo slabo kakovost življenja.

Na prvo aplikacijo mPt proti CGRP galkanezumaba v našo APPG ambulanto jo je napotil nevrolog. Prišla je junija leta 2023. Tedaj smo bolnico naučili samoaplikacije zdravila ter jo seznanili z možnimi stranskimi učinki. Svetovali

smo ji, naj sleherno spremembo v zvezi z zdravilom redno beleži v dnevnik glavobola.

Bolnico smo spremljali po telefonu. Prva telefonska kontrola je sledila mesec dni po prvi aplikaciji. Bolnica je takrat poročala le o enem blagem glavobolu, ki ga je blažila z Nalgesinom forte 550 mg. Neželenih učinkov po aplikaciji ni navedla.

Sledila je kontrola čez tri mesece, septembra 2023. Takrat je gospa navedla dobro počutje in izboljšanje glede migrenskih glavobolov. Zabeležila je le tri bolj blage glavobole v treh mesecih. Gospa je bila z zdravilom za preventivo migrene zelo zadovoljna, saj se je kakovost njenega življenja popolnoma spremenila. Zaradi učinkovitosti in bojazni pred vnovičnimi hudimi napadi je želela z zdravljenjem nadaljevati, zato smo ji podaljšali recept za mPt še za nadaljnjih 12 mesecev. Kontrolni pregled bo imela v junija 2024, ko bo vabljena na posvet z nevrologom.

SKLEP

Interdisciplinarna obravnava se je v klinični praksi izkazala za koristno, saj v nevroloških ambulantah skrajšuje čakalne vrste, poveča dostop do specializirane obravnave, omogoča natančnejše in pogostejše spremljanje bolnika, izboljša učinek zdravljenja, nadzor nad porabo zdravil, prilagajanje zdravljenja in izboljšuje kakovost življenja, s tem pa povečuje bolnikovo zaupanje in adherenco ter omogoča po meri prilagojeno zdravljenje.

LITERATURA

1. *Gaul C, Visscher CM, Bholra R, et al. Team players against headache: multidisciplinary treatment of primary headaches and medication overuse headache. J Headache Pain. 2011; 12(5): 511–9.*
2. *Leroux E, Beaudet L, Boudreau G, et al. A Nursing Intervention Increases Quality of Life and Self-Efficacy in Migraine: A 1-Year Prospective Controlled Trial. Headache. 2018; 58(2): 260–74.*
3. *Rasmussen AV, Jensen RH, Karlsson LE, et al. Consensus recommendations on the role of nurses in the care of headache patients: protocol for a european e-delphi study. BMC Nurs. 2023; 22(1): 52.*
4. *Kennis K, Kernick D, O'Flynn N. Diagnosis and management of headaches in young people and adults: NICE guideline. Br J Gen Pract. 2013; 63: 443–5.*
5. *Žvan B. Vloga monoklonalnih protiteles pri zdravljenju migrene. In: Življenje brez glavobola: učbenik za zdravnike, zdravstvene delavce in študente Medicinske in Zdravstvene fakultete. Ljubljana: Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni; 2017:115–22.*
6. *Stewart WF, Lipton RB, Dowson AJ, et al. Development and testing of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire to assess headache-related disability. Neurology. 2001; 56(6 Suppl 1): S20–8.*

7. *Yang M, Rendas-Baum R, Varon SF, et al. Validation of the Headache Impact Test (HIT-6™) across episodic and chronic migraine. Cephalalgia. 2011; 31(3): 357-67.*



ALBINA LIČINA

dipl. m. s.

O meni: V intenzivni terapiji, kjer se zdravijo najtežji nevrološki bolniki, sem pridobila izkušnje na področju dela s sediranimi in umetno ventiliranimi pacienti (sprejem pacienta, monitoring, ocenjevanje respiratorne, kardiovaskularne in nevrološke funkcije, mehansko predihavanje, hemodinamski nadzor ...). V Doppler ambulanti sem pridobila znanje o ultrazvočni diagnostiki možganskožilnih bolezni. V ambulanti za profilakso primarnega glavobola si širim obzorja in raziskujem področje vloge medicinske sestre pri preventivni obravnavi in zdravljenju pacientov z migreno. Trenutno končujem 2. letnik magisterija Zdravstvene nege.

Spretnosti:

- Komunikacija
- Odgovorno in etično ravnanje
- Samostojno izvajanje negovalnih intervencij
- Sodelovanje
- Nudenje prve pomoči

Delovne izkušnje: Na Nevrološki kliniki UKC Ljubljana sem zaposlena od junija 2012. Do leta 2019 sem bila zaposlena na oddelku za intenzivno terapijo III, nato sem bila v začetku leta 2019 premeščena v Doppler ambulanto, kjer sem svojo poklicno pot tudi nadaljevala. Septembra leta 2023 sem bila ponovno premeščena v ambulanto za profilakso primarnega glavobola.

Izobrazba:

- 2009 - Srednješolska diploma (Srednja zdravstvena šola, Ljubljana)
- 2012 - Diplomirana medicinska sestra (Zdravstvena fakulteta, Ljubljana)
- 2024 - Magisterij (Zdravstvena fakulteta, Ljubljana)



NEFARMAKOLOŠKI NAČINI OBVLADOVANJA MIGRENE

NON-PHARMACOLOGICAL APPROACHES FOR MIGRAINE

Ana Golež

POVZETEK

Migrena je ena izmed najpogostejših vrst glavobola, ki otežujejo zmožnost dela in vsakodnevnih dejavnosti ter močno vplivajo na kakovost življenja (1, 2). Najpogosteje na migreno vplivajo čustveni stres, menstruacija, izpuščanje obrokov, vremenske spremembe, motnje spanja, alkohol, kajenje, močna svetloba, utripajoči zasloni, vročina, določena hrana, prehranski dodatki ter prekomerna telesna dejavnost (1, 2).

Za obvladovanje migrene in preventivo uporabljamo različna zdravila, pogosto pa se poslužujemo tudi številnih nefarmakoloških pristopov (1, 2). V preglednih člankih so navedeni številni podatki o učinkovitosti neinvazivne nevromodulacije (npr. transkranijska magnetna stimulacija, stimulacija s transkranijskim enosmernim električnim tokom in transkutana električna stimulacija živcev (TENS)), manj pa invazivne nevromodulacije, fizikalne terapije ali primerne prehrane (1). Akupunktura bi lahko bila učinkovita predvsem zaradi placebo učinka (1). Pomembni so pravilen vzorec spanja, počitek in sprostitvev, učinkovita je tudi medicinska hipnoza (1, 2). Ob prvih znakih migrene se je najbolje umakniti v temen in tih prostor (1). Polaganje toplih ali hladnih obkladkov na glavo ali vrat lahko zmanjša bolečino (1, 2). Pri bruksizmu je svetovana uporaba ščitnika za zobe (1). Dehidracija lahko sproži migreno, zato je ohranjanje dobre hidracije bistvenega pomena (1). Obstajajo številni dokazi o učinkovitosti uporabe vitamina B2 (riboflavina) pri obvladovanju migrene (1, 2). Redna telesna dejavnost lahko pomaga pri preprečevanju migrene, po drugi strani pa lahko prekomerna telovadba deluje tudi kot sprožilec, zato je iskanje pravega ravnovesja v življenju ključnega pomena (1, 2).

Pri obvladovanju migrene je najboljši celosten pristop, ki vključuje tako farmakološke kot nefarmakološke metode. Za natančnejšo oceno učinkovitosti nefarmakoloških pristopov bi bilo treba izvesti nadaljnje raziskave.

Ključne besede: migrena, nefarmakološki pristopi, zdravila.

ABSTRACT

Migraine is a highly prevalent disorder and a significant source of disability and lost productivity (1, 2). Most often, migraines are affected by emotional stress, menstruation, skipping meals, weather changes, sleep disturbances,

alcohol, smoking, bright light, flickering screens, fever, certain foods, nutritional supplements and excessive physical activity (1, 2).

Various medications are used for controlling acute attacks and prevention, alongside numerous non-pharmacological approaches (1, 2). There is strong evidence for the effectiveness of non-invasive neuromodulation (such as transcranial magnetic stimulation, transcranial direct current stimulation and transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS)) and less evidence for invasive neuromodulation, physical therapy or dietary approaches (1). The main point of contention of acupuncture for treating migraine may be placebo effect (1). Proper sleep patterns are essential, as well as rest and relaxation; medical hypnosis is also effective (1, 2). At the first sign of a migraine, a break in a dark and quiet room should be taken (1). Applying hot or cold compresses to the head or neck can numb the pain (1, 2). In cases of bruxism, using a mouth guard is advised (1). Dehydration can trigger migraines, so staying well-hydrated is vital (1). Evidence supports the effectiveness of vitamin B2 (riboflavin) for migraine management (1, 2). Regular physical activity can help prevent migraines; however, excessive exercise can also act as a trigger, which is why finding the right balance is crucial (1, 2).

A comprehensive approach, including both pharmacological and non-pharmacological methods, provides the best results. More research must be done to evaluate the efficacy of non-pharmacological approaches.

Keywords: medications, migraine, non-pharmacological approaches.

LITERATURA

1. Han X, Yu S. *Non-Pharmacological Treatment for Chronic Migraine. Curr Pain Headache Rep.* 2023; 27(11): 663–72.
2. Haghdoost F, Togha M. *Migraine management: Non-pharmacological points for patients and health care professionals. Open Med (Wars).* 2022; 17(1): 1869–82.

dr.

ANA GOLEŽ

dr. med., spec. fizikalne in rehabilitacijske medicine

Dr. Ana Golež, dr. med., sem diplomirala na Medicinski fakulteti v Ljubljani leta 2008.

Specialistični izpit iz fizikalne in rehabilitacijske medicine sem opravila leta 2015 v Ljubljani, naslednje leto pa sem zaključila doktorski študij biomedicine na Medicinski fakulteti Univerze v Ljubljani. Od leta 2016 sem zaposlena na Oddelku za medicinsko rehabilitacijo v Splošni bolnišnici Celje. Sem članica Slovenskega združenja za fizikalno in rehabilitacijsko medicino ter se redno izobražujem.



FIZIOTERAPEVTSKA OBRAVNAVA BOLNIKA Z MIGRENO

PHYSIOTHERAPY TREATMENT OF PATIENTS WITH MIGRAINE

Leon Čulk, Alenka Omerzel

POVZETEK

Fizioterapevti lahko s svojim znanjem o človeškem gibanju in razumevanjem povezav med mišično-skeletnim in nevrološkim sistemom uspešno obravnavajo različne simptome pri pacientih z migreno (1).

Fizioterapevtska obravnava pacienta z migreno se začne z oceno posturalne kontrole, drže in mišično-skeletnih težav (1). Pregled se dopolni z informacijami, pridobljenimi iz anamneze in razgovora s pacientom o poteku simptomov, tipu in lokaciji bolečine, kdaj se bolečina pojavi in kaj jo izzove. Fizioterapevt lahko nato na podlagi kliničnega sklepanja in želja pacienta sestavi individualno obravnavo (2). V celotnem procesu je pomemben na pacienta usmerjen pristop, pri katerem pacienta obravnavamo celostno, zato pri tem smiselno vključujemo tudi ostale strokovnjake, ki bi lahko prispevali k boljšemu izidu obravnave (2).

Pri mišično-skeletnih težavah lahko fizioterapevt z različnimi manualnimi tehnikami sprosti aktivne mišične prožilne točke, izboljša dolžino mišic, zmanjša mišično napetost ter izboljša mobilnost fascije in gibljivost vratne ter prsne hrbtenice (1). Bolečinska migrenska stanja lahko znatno izboljša obravnava aktivnih mišičnih prožilnih točk sternokleidomastoidne mišice, zgornjih vlaken trapezaste mišice in subokcipitalnih mišic v kombinaciji z raztezanjem (2). Z izvajanjem vaj, ki so usmerjene predvsem v cervikalne, cerviko-skapularne, skapulo-torakalne in abdominalne mišice, izboljšamo mišično moč in vzdržljivost, kardiovaskularno aerobno vzdržljivost, obseg gibljivosti cervikalne hrbtenice in držo (1).

Pri prisotnosti vestibularnih simptomov (vrtoglavica, opredeljena kot motnja orientacije v prostoru, lažen občutek samogibanja ali gibanja okolice in/ ali posturalni simptomi, opredeljeni kot nestabilnost) pa lahko fizioterapevt sestavi serijo vaj, ki vključujejo gibe oči in glave, ki se izvajajo med aktivnostmi, kot so sedenje–stoja, hoja, sklanjanje in metanje žoge, z namenom doseči stabilnost pogleda ter izboljšati vestibularno prilagajanje (2).

Fizioterapevt znotraj obravnav svojo uspešnost redno evalvira in obravnave prilagaja spremembam stanja ter željam pacienta. Izredno pomembno je, da v obravnave vključi tudi izobraževanje pacientov, ki nagovarja tudi spremembe vedenja. Ustrezno izobraževanje pacientov z migrenami o pravilni telesni drži in samokorekciji, ergonomskih položajih in prilagoditvah ter pravilnih položajih

med spanjem dokazano zmanjša pogostost migren in izboljša kakovost življenja (1).

Ključne besede: fizioterapija, migrena.

ABSTRACT

Physiotherapists can successfully treat a variety of symptoms in migraine patients with their knowledge of human movement and understanding of the links between the musculoskeletal and neurological systems (1).

Physiotherapy management of migraine patients begins with an assessment of postural control, posture and musculoskeletal problems (1). The assessment is supplemented with information from their medical history and an interview about the course of symptoms, type and location of pain, when it occurs and what provokes it. Physiotherapists can then design an individualised treatment based on clinical reasoning and the patient's goals (2). A patient-centred approach is essential throughout the process, treating the patient holistically and, if needed, meaningfully involving other professionals who can contribute to a better treatment outcome (2).

For musculoskeletal problems, physiotherapists can use various manual techniques to release active trigger points, improve muscle length, reduce muscle tension, improve fascia mobility and improve mobility of the cervical and thoracic spine (1). Migraine pain conditions can be significantly improved by treating the active trigger points of the sternocleidomastoid muscle, the upper fibres of the trapezius muscle and the suboccipital muscles, combined with stretching (2). Performing exercises focusing on the cervical, cervico-scapular, scapulothoracic and abdominal muscles improves muscular strength and endurance and cardiovascular aerobic endurance. It increases the range of motion of the cervical spine and improves posture (1).

However, in the presence of vestibular symptoms (dizziness, defined as a disturbance in spatial orientation, a false sense of self or ambient movement, and/or postural symptoms, defined as instability), physiotherapists can design a set of exercises involving eye and head movements performed during activities such as sitting/standing, walking, bending over and throwing a ball, in order to achieve gaze stability and to improve vestibular adaptation (2).

The physiotherapist regularly evaluates the patient's progress and, if necessary, adjusts the treatment according to changes in their condition and goals. Addressing behavioural changes in patient education is very important. Appropriate education of migraine patients on correct posture and self-correction, ergonomic positions and adjustments, and correct sleep positions has been shown to reduce the frequency of migraines and improve quality of life (1).

Keywords: migraine, physiotherapy.

LITERATURA

1. *Sahai-Srivastava S, Sigman E, Uyeshiro Simon A, et al. Multidisciplinary Team Treatment Approaches to Chronic Daily Headaches. Headache. 2017; 57(9): 1482-91. doi.org/10.1111/head.13118*
2. *Carvalho GF, Schwarz A, Szikszay TM, et al. (2020). Physical therapy and migraine: musculoskeletal and balance dysfunctions and their relevance for clinical practice. Brazilian journal of physical therapy. 2020; 24(4), 306-17. doi.org/10.1016/j.bjpt.2019.11.001*



LEON ČULK

dipl. fiziot.

Diplomiral sem leta 2022 na Univerzi v Novem mestu, Fakulteti za zdravstvene vede, študijska smer Fizioterapija. Po diplomi sem pričel s pripravništvom v Domu starejših Škofljica, kjer sem se pozneje tudi zaposlil in se našel v delu s starejšimi ljudmi, ki so mi vzbudili zanimanje za področje nevrofizioterapije. Opravi sem tečaj Medical Flossinga, tehnike Ergon IASTM ter osnovni tečaj PNF I in PNF II. Redno se udeležujem raznih simpozijev in kongresov geriatričnih in nevroloških tem.



MOŽNOSTI MANUALNE MASAŽE PRI OSEBAH Z ZATILNIM GLAVOBOLOM

POSSIBILITIES OF MANUAL MASSAGE FOR PEOPLE WITH CERVICOGENIC HEADACHE

Damijan Damjanović, Zmago Turk

POVZETEK

Masaža HumanUP je inovativna metoda fizioterapije za zmanjšanje zatilnih glavobolov, ki so pogosti v sodobnem sedečem načinu življenja. S testiranjem na 150 kroničnih pacientih smo dosegli izjemne rezultate: po šestih mesecih terapije se je intenziteta bolečin zmanjšala za vsaj 73 %, pri čemer se je povprečno število glavobolnih dni zmanjšalo na le 1,4 na mesec. Z izboljšanjem gibljivosti vratne hrbtenice za najmanj 55 % masaža HumanUP predstavlja obetaven pristop k obravnavi zatilnih glavobolov.

Uvod

Masaža HumanUP je inovativna metoda fizioterapije, namenjena zmanjšanju zatilnih glavobolov, ki predstavljajo enega najpogostejših zdravstvenih izzivov v sodobnem, pretežno sedečem načinu življenja. Glede na podatke Svetovne zdravstvene organizacije (WHO) s tem stanjem živi od 12 do 15 % svetovne populacije, pri čemer zatilni glavoboli sami predstavljajo kar 60 % vseh kroničnih glavobolov.

Metoda

Pri masaži HumanUP se osredotočamo na obravnavo vzrokov zatilnih glavobolov, ki pogosto izhajajo iz tenzijskega pritiska obratnih mišic na nasadišča vretenc, še posebej na področju atlantookcipitalnega sklepa. Metoda masaže temelji na uporabi masažnega aparata, ki z vibracijskim pritiskom deluje na obvretenčne mišice semispinalis in splenius capitis med nastavki vretenc (spinosus in transversus), pri čemer se masaža izvaja od ene do treh minut.

Rezultati

Rezultati testiranja metode na 150 kroničnih pacientih z zatilnim glavobolom so izjemno obetavni. Po šestih mesecih terapije se je intenziteta bolečin, ocenjena po lestvici VAS, zmanjšala za najmanj 73 %, pri čemer je povprečno število glavobolnih dni padlo s 10,3 na le še 1,4 na mesec. Poleg tega so meritve gibljivosti sklepov vratnega dela hrbtenice pokazale izboljšanje za najmanj 55 %.

Zaključek

Zaradi izjemnih rezultatov in obetavne narave masaže HumanUP se nadaljnje raziskave izvajajo z namenom boljšega razumevanja vzrokov zatilnih glavobolov in razvoja učinkovitejših terapij. Pri tem bomo posebej pozorni na možne vzročne dejavnike vratnih sindromov, pri čemer načrtujemo uporabo naprednih slikovnih diagnostičnih metod, kot so MRI- ali CT-preiskave. Skozi te raziskave bomo prispevali k boljšemu zdravljenju in obravnavi zatilnih glavobolov ter posledično izboljšali kakovost življenja posameznikov, ki se s temi težavami spopadajo.

Ključne besede: fizioterapija zatilja, masaže zatilja HumanUP, zatilni glavobol.

ABSTRACT

HumanUP massage is an innovative physiotherapy method aimed at reducing occipital headaches, which is one of the most prevalent health challenges of modern times, where people have predominantly sedentary lifestyles. According to the World Health Organization (WHO), 12–15% of the global population lives with this condition, with occipital headaches alone accounting for 60% of all chronic headaches.

Introduction

The HumanUP massage focuses on addressing the causes of occipital headaches, which often stem from tension in the neck muscles pressing on the vertebral attachments, particularly in the atlanto-occipital joint area. This massage method employs a massage device that applies vibrational pressure to the semispinalis and splenius capitis muscles between the attachments of the vertebrae (spinosus in transversus), with the massage lasting from 1 to 3 minutes.

The results of testing the method on 150 chronic patients with occipital headaches are highly promising. After six months of therapy, the intensity of pain, assessed using the VAS scale, decreased by at least 73%, with the average number of headache days dropping from 10.3 to just 1.4 per month. Additionally, measurements of cervical spine joint mobility showed improvement of at least 55%.

Due to the exceptional results and promising nature of the HumanUP massage, further research is being conducted to better understand the causes of occipital headaches and develop more effective therapies. Particular attention will be paid to possible causal factors of cervical syndromes, planning to use advanced imaging diagnostic methods such as MRI or CT scans. Through these studies, we aim to contribute to better treatment and management

of occipital headaches, ultimately improving the quality of life for individuals grappling with these issues.

Keywords: cervicogenic headache, HumanUP neck massage, neck physiotherapy.

LITERATURA

1. Avsec M, Zupan M. Glavobol. In: Strnad P, Baznik Š, Prosen G, eds. Zbornik: 5. Letnik. Šola urgence 2017, Zreče, Slovenija, 1. in 2. december 2017: 16–23.
2. Turk Z, Plaskan L. Manual management of cervicogenic headache. In: ISPRM: abstracts/4th World Congress of the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine, Seoul, Korea. June 10-14, 2007: p. 193.
3. Žvan B, Zalatel M, Pogačnik T. Slovenske smernice za obravnavo migrene 2006. Ljubljana: Sekcija za glavobol pri Združenju nevrologov – Slovensko zdravniško društvo.



mag.

DAMNJAN DAMNJANOVIĆ

Terapevt, raziskovalec in doktorski študent Edukacije in menedžmenta v zdravstvu na Fakulteti za zdravstvene vede Univerze v Novem mestu in Fizioterapije na univerzi Alma Mater Europaea (EMC) v Mariboru.

Z močnim interdisciplinarnim ozadjem, ki obsega izobrazbo iz antropologije, zdravstvene tehnike, fizioterapije in zgodovine, se je specializiral za terapevtsko prakso metodologije HumanUP.

Kot predsednik Združenja HumanUP v Sloveniji aktivno sodeluje pri promociji in širjenju metodologije, ki jo je tudi uspešno vključil v svojo terapevtsko prakso. Hkrati je svoje akademsko zanimanje usmeril v raziskovanje vpliva posturalne drže na cervikalne sindrome s poudarkom na možnostih manualne masaže pri zatilnem glavobolu, za kar je prejel soglasje Komisije za medicinsko etiko Ministrstva za zdravje Republike Slovenije.

Leta 2023 je pod mentorstvom prof. dr. Zmaga Turka začel z doktorsko raziskavo »Možnosti manualne masaže pri osebah z zatilnim glavobolom«, katere pozitivne in spodbudne rezultate že predstavlja na znanstvenih konferencah doma in v tujini.

Sodelovanje s strokovnjaki na področju medicine in zdravstvene nege mu je omogočilo širjenje raziskovalnega dela in predstavitev pozitivnih rezultatov tudi svoji terapevtski skupnosti ter strokovni javnosti.

SEZNAM SODELUJOČIH DRUŽB

AbbVie Biofarmaceutvska družba d. o. o.

Alkaloid - Farm

Pfizer Luxembourg SARL, podružnica Ljubljana

PLIVA / TEVA d. o. o.

Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji

Lundbeck - Pharma d. o. o.

Preventivno zdravljenje kronične migrene:

RESNIČNE IZKUŠNJE

za RESNIČNI svet.

abbvie

SI-BCM-24001 | SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST | Datum priprave: marec 2024

BOTOX

SKRAJŠAN PVZETEK 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: • **Neuroloških bolezni:** Zdravilo Botox je indicirano za simptomatsko zdravljenje: fokalne spastičnosti glajžnja in stopala pri ambulantnih pediatričnih bolnikih s cerebralno paralizo, starih dve leti ali več, kot dodatek k rehabilitacijski terapiji; fokalne spastičnosti zapestja in rok pri odraslih bolnikih po možganski kapi; fokalne spastičnosti glajžnja in stopala pri odraslih bolnikih po možganski kapi; blefarospazma, hemifacialnega spazma in s tem povezanih fokalnih distonij; cervikalne distonije (spastičnega tortikolisa); ublažitev simptomov kronične migrene pri odraslih, ki izpolnjujejo merila (glavoboli >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, tiščanja in pogostega uriniranja pri odraslih bolnikih, ki se ne odzivajo ustrezno na antiholinergična zdravila ali jih ne prenašajo; urinske inkontinence pri odraslih z nevrologno prekomerno aktivnim detruzorjem, ki se kaže v nevrogenem sečnem mehurju, zaradi stabilne poškodbe subvertebralne hrbtenjače ali multiple skleroze. • **Bolezni kože in kožnih priveskov:** trajne hude primarne hiperhidroze pazduhle, ki vpliva na vsakodnevno dejavnost in se ne odziva na lokalno zdravljenje. • **Odmernje in način uporabe:** Odmernje: Enot botulinskega toksina pri različnih zdravljenih niso medsebojno zamenljive. Odmerki, priporočeni v Allerganovih enotah, se razlikujejo od odmerkov drugih zdravil z učinkovito botulinskega toksina. Kronično migreno mora diagnosticirati nevrolog in tudi zdravilo BOTOX se sme aplicirati izključno pod nadzorom nevrologa, ki je specializiran za zdravljenje kronične migrene. **Starejši bolniki:** Za uporabo pri starejših bolnikih ni potrebna prilagoditev odmerka. Začetni odmerek mora biti skladen z najnižjim priporočenim odmerkom za posamezno indikacijo. Pri ponovnih injiciranjih je priporočljivo uporabiti najnižji priporočeni odmerek 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. **Pediatrična populacija:** Varnost in učinkovitost zdravila pri indikacijah, ki niso opisane za pediatrično populacijo v poglavju 4.1 SmPC, nista bili dokazani. Priporočila za odmerjanje ni mogoče podati za druge indikacije, razen za pediatrično fokalno 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 pediatrične fokalne spastičnosti in kot del strukturiranega programa rehabilitacije. **Pomembne informacije:** Če med enim postopkom injiciranja uporabite različne velikosti vial z zdravilom BOTOX, pazite, da boste pri pripravi določenež stjevla enot na 1,0 ml uporabili pravilno količino raztopine za ređenje. Količina raztopine za ređenje pri zdravilu BOTOX s 50 Allerganovimi enotami, Botox s 100 Allerganovimi enotami in Botox s 200 Allerganovimi enotami se razlikuje. Vsaka brizga mora biti ustrezno označena. Zdravilo BOTOX morajo pripraviti s sterilno fiziološko raztopino brez konzervansov. Za ređenje zdravila BOTOX v vialah s 50, 100 in 200 Allerganovimi 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 aplicirati samo zdravniki z ustreznimi kvalifikacijami ter strokovnim znanjem o zdravljenju in uporabi zabavne 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 določite s tiritiranjem, vendar pa se nimate smeteli priporočenež največjega odmerka. **NEVROLOŠKE BOLEZNI:** **Fokalna spastičnost spodnjega uda pri pediatričnih bolnikih:** Priporočilja je lokalizacija prizadetih mišic s tehnikami, kot so elektromiografsko vodenje ilice, stimulacija živcev ali ultrazvok. Pred injiciranjem se lahko v skladu z lokalno prakso uporabi lokalna anestezija ali lokalna anestezija v kombinaciji z minimalno ali zmerno sedacijo. **Bolezni sečnega mehurja:** Morja bo koristna lokalizacija prizadetih mišic z elektromiografskim vodenjem ali stimulacijo živcev oz. ultrazvočnimi tehnikami. Če uporabite več mest injiciranja, ima zdravilo BOTOX lahko enakomernejši stik z oživenimi deli mišice, kar je še posebej koristno pri velikih mišicah. **Fokalna spastičnost spodnjega uda, povezana z možgansko kajo, pri odraslih:** Morja bo koristna lokalizacija prizadetih mišic z elektromiografskim vodenjem ali tehnikami stimulacije živcev. Če uporabite več mest injiciranja, ima zdravilo BOTOX lahko enakomernejši stik z oživenimi 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 zdravijo injicirane še v druge prizadete mišice odnosa (npr. zygomaticus major, orbicularis oris). **Cervikalna distonija:** Med kliničnimi preskusi zdravljenja cervikalne distonije so zdravilo BOTOX običajno injicirali v sternokleidomastoide mišico, levator scapulae, splenius capitis, splenius cervicis, semispinalis, longissimus in/ali trapazne mišice. Za tezone ni izčrpen, saj je lahko prizadeta katera koli od mišic, ki nadzorujejo položaj glave in zato zahteva zdravljenje. V primeru težav pri izoliranju posameznih mišic je treba izvesti injiciranje ob pomoči elektromiografije. **Kronična migrena:** Injekcije je treba ređeniti v 7 določenih območjih glave/vratu, kot je navedeno v tabeli (glejte SmPC poglavje 4.2). **BOLEZNI SEČNEGA MEHURJA:** Bolniki v času zdravljenja ne smejo imeti okužbe sečil. 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 antiokagulantna zdravila, je treba ustrezno zdraviti, da se zmanjša tveganje za krvavitve. Pri zdravljenju urinske inkontinence morajo zdravilo BOTOX aplicirati zdravniki, ki imajo izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem boleznih sečnega mehurja (npr. urologi in uroginetiki). **Prekomerno aktivni sečni mehur:** Pripravnolo zdravilo BOTOX (100 enot/10 ml) injicirajte v mišico detruzor prek upogljivega ali togega cistoskopa, pri čemer se izogibajte trigonuma in fundusa. Mehur napolnite z zadostno količino fiziološke raztopine, da zagotovite ustrezno vizualizacijo injektorja, vendar pazite, da ne preveč napihnete. **Urinska inkontinenca zaradi nevrogen prekomerno aktivnega detruzorja:** Pripravnolo zdravilo injicirajte v mišico detruzor prek upogljivega ali togega cistoskopa, pri čemer se izogibajte trigonuma in fundusa. Mehur napolnite z zadostno količino fiziološke raztopine, da zagotovite ustrezno vizualizacijo injektorja, vendar pazite, da ne preveč napihnete. **BOLEZNI KOŽNE IN KOŽNIH PRIVESKOV:** **Primarna hiperhidroza pazduhle:** Intradermalno injicirajte, enakomerno porazdeljeno na več mest znotraj hiperhidroznega območja posamezne pazduhle, 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 taksina v injiciranih mišicah, ki lahko vzame elektromiografsko preiskavo pri specialistu; analizo vzrokov za neúčinkovitost; npr. neustrezna izbira mišic; za injiciranje, nezadosten odmerek, slaba tehnika injiciranja, videz fiksne kontrakturje, prešibke antagonistične mišice, nastanek protiteles, ki nevtralizirajo toksin; ponovno oceno primernosti zdravljenja z botulinskim toksinom tipa A. Če se po prvem zdravljenju ne pojavi noben neželeni učinek, izvedite drugo zdravljenje, kot sledi: i) prilagodite odmerek, pri čemer upoštevajte analizo neúčinkovitosti predhodnega zdravljenja; ii) uporabite EMG; in iii) med dvema zaporednima zdravljenjima imajte tri mesečni interval. Če ponovno zdravljenje ni učinkovito ali je njegov učinek zmanjšanje, je treba uporabiti alternativne metode zdravljenja. Pri zdravljenju odraslih bolnikov, tudi pri zdravljenju večih indikacij, najvišji kumulativni odmerek ne sme presegati 400 enot, v 12-tedenskem intervalu. (Za navodila glede načina uporabe glejte SmPC poglavje 4.4). **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; BOTOX pri zdravljenju boleznih sečnega mehurja je kontraindicirano tudi pri: bolnikih, ki imajo v času zdravljenja okužbo sečil; bolnikih z akutno retencijo urina v času zdravljenja, ki ne izvajajo rutinsko kateterizacije; bolnikih, ki niso pripravljeni ali ne morejo po zdravljenju začeti zavajati kateterizacije, če bi bilo to potrebno. **Povzetek posebnih opozoril in previdnostnih ukrepov:** Priporočeni odmerki in pogostosti aplikiranja zdravila BOTOX ne smete preseči, saj bi lahko prišlo do potencialno prevelikega odmerjanja, pretirane oslabelosti mišic, širjenja taksina stran od mesta injiciranja ter nastajanja protiteles, ki nevtralizirajo toksin. Začetni odmerek pri zdravljenju bolnikov, ki se niso bili zdravili s tem zdravilom, mora biti skladen z najnižjim priporočenim odmerkom za posamezno indikacijo. To zdravilo vsebuje materijo, ki je 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 dobil prenesel, zato je pri vsakem injiciranju potrebna previdnost. Poročali so o neželenih učinkih, povezanih s širjenjem taksina 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 distalgijo, pljučnico in/ali hudo slabotnostjo. Simptomi se umejajo z mehanizmom delovanja botulinskega toksina in se je o njih poročalo v nekaj urah do 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 z visokimi odmerki. Pri bolnikih, ki se zdravijo s terapevtskimi odmerki, se lahko pojavijo tudi pretirana oslabelost, bolečina. 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 interakcije:** Teoretično je mogoče učinki botulinskega toksina povečati z aminoglikozidnimi antibiotiki oz. spektinomizonom ali z drugimi zdravili, ki vplivajo na nevrofarmakološke prenose (npr. s sredstvi za nevromuskularno blokiranje). **Uporaba aplikiranja različnih serotipov botulinskega toksina:** Uporaba različnih serotipov botulinskega toksina v času, ko se pri prisotni okužbi predhodno apliciranega botulinskega toksina, lahko poslabša prekomerno nevrološko oslabelost. Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. O primernih interakcijah kliničnega pomena niso poročali. **Pediatrična 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 škodljivo 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 podgotovno so pokazale zmanjšanje plodnosti. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji:** Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Vendar lahko zdravilo BOTOX povzroči astenijo, oslabelost mišic, vrtoglavico in motnje vida, kar bi lahko vplivalo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. **Neželeni učinki:** **NEVROLOŠKE BOLEZNI:** **Fokalna spastičnost spodnjega uda pri pediatričnih bolnikih:** **Pogosti:** okužba sečil, glavobol, bolečina na mestu injiciranja. **Bolezni sečnega mehurja:** **Pogosti:** okužba sečil, disurija. **Pogosti:** bakteriurija, retencija urina, polakiurija, levkoturija, urin, ki zastaja v sečnem mehurju. **Bolezni kože in kožnih priveskov:** **Pogosti:** okužba sečil, bakteriurija, urin, ki zastaja v sečnem mehurju, retencija urina. **Pogosti:** nespečnost, zaprtje, oslabelost mišic, mišični krči, hematurija, disurija, divertikel sečnega mehurja, urutjenost, težave s hojo, avtonoma disrefleksija, padec. **Nevrogena prekomerno aktivna detruzorja pri pediatrični populaciji:** **Zelo pogosti:** bakteriurija. **Pogosti:** okužba sečil, levkoturija, hematurija, bolečina v mehurju. **BOLEZNI KOŽNE IN KOŽNIH PRIVESKOV:** **Primarna hiperhidroza pazduhle:** **Zelo pogosti:** bolečina na mestu injiciranja. **Pogosti:** glavobol, parestezija, obilni vročini, hiperhidroza, neobičajen voh kože, pruritus, vohički 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 mesto injiciranja. **Občasni:** slabost, oslabelost mišic, mialgija, artralgijska. **Dodatne informacije:** Naslednji seznam zajema neželeni učinki zdravila ali druge zdravstveno pomembne neželeni učinke, o katerih so poročali po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom, ne glede na indikacijo, in se so lahko pojavili dodatno, poleg že navedenih: anafilaksia, angioedem, serumska bolezen, urtikarija, anoreksija, bromialna pleksopatija, distonija, dizurija, preobčutljivost, bolečina, miastenija gravis, periferna nevropatija, parestezija, radikulopatija, epileptični napadi, sindrom, paraliza obraza, glavom z zaprtim zakloptom (za zdravljenje blefarospazma), strabizem, zamegljen vid, motnje vida, suho oko (povezano z injiciranjem zdravila v perikulturnem področju), edem očesne veže, ragnušnost, limfni, vrtoglavica, aritmija, mikardni infarkt, aspiracijska pljučnica (v nekaterih primerih s smrtnim izidom), dispepsija, depresija dihanja, odpoved dihanja, bolečina v trebuhu, driska, zaprtje, suha usta, disfalga, slabost, bruhanje, alopecija, psoriasisiformni dermatitis, multiiformni eritem, hiperhidroza, madauroza, pruritus, izpuščaj, mišična atrofija, mialgija, lokalizirano tisanje mišic/nenarome krepitve mišic, denervezijska atrofija, nelagodje, preksija. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Abbvie Biopharmaceutics družba d.o.o., Dolenska cesta 242c, 1000 Ljubljana, Slovenija. **Način in režim izdajanja:** ZD. Pred prisvajanjem in uporabo, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Datum zadnje revizije besedila: 23. 2. 2023.

MIGRENA
ZBADA
V TEMPLJIH

URE IN URE
OSTAJAM
V TEMNI SOBA!

PREMIKANJE
BOLI

PREPREČITE MOTEČO MIGRENO¹

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

A 60

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

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

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

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

AQUIPTA 10/60 mg tablete

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevem neželenem učinku zdravila. **Sestava:** Ena tableta vsebuje 10/60 mg atogepanta. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo AQUIPTA je indicirano za profilakso migrene pri odraslih, ki imajo vsaj 4 migrenske dni na mesec. **Odmerjanje in način uporabe:** Odmerjanje: Priporočeni odmerek je 60 mg atogepanta enkrat na dan. Tablete se lahko vzamejo s hrano ali brez nje. **Pozabljeni odmerki:** Bolnik mora vzeti pozabljen odmerek, takoj ko se spomni nanj. Če ga pozabi za ves dan, naj izpuščen odmerek preskoči in vzame naslednji predpisani odmerek. **Spremembe odmerka:** Pri sočasnih uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 oziroma močnih zaviralcev OATP je priporočeni odmerek enkrat na dan 10 mg. **Posebne skupine bolnikov:** • **Starejši:** Pri starejših bolnikih ni potrebno prilagajanje odmerka. • **Okvara ledvic:** Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic se ne priporoča prilagoditve odmerka. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina [Clcr] 15-29 ml/min) in pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic (ESRD - end-stage renal disease) (Clcr < 15 ml/min) je priporočeni odmerek 10 mg enkrat na dan. Bolniki z ESRD, ki se zdravijo z intermitentno dializo, naj zdravilo AQUIPTA po možnosti vzamejo po dializi. • **Okvara jeter:** Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter se ne priporoča prilagoditve odmerka. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter se je treba atogepantu izogibati. • **Pediatrična populacija:** Varnost in učinkovitost atogepanta pri otrocih (mlajših od 18 let) še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. **Način uporabe:** Zdravilo AQUIPTA je namenjeno za peroralno uporabo. Tablete je treba pogoltniti cele in se jih ne sme prelomiti, zdrobiti ali žvečiti. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Atogepant ni priporočljiv pri bolnikih s hudo okvaro jeter. **Pomožne snovi z znanim učinkom:** Zdravilo AQUIPTA 10 mg tablete vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'. Zdravilo AQUIPTA 60 mg tablete vsebuje 31,5 mg natrija na tableto, kar je enako 1,6 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g. **Interakcije:** **Zaviralci CYP3A4:** Močni zaviralci CYP3A4 (npr. ketokonazol, itrakonazol, klaritromicin, ritonavir) lahko pomembno zvečajo sistemske izpostavljenosti atogepantu. Sočasna uporaba atogepanta z itrakonazolom je zvečala izpostavljenost (C_{max} za 2,15-krat in AUC za 5,5-krat) atogepantu pri zdravih preiskovancih. Ne pričakujemo, da bi bile spremembe izpostavljenosti atogepantu pri sočasnih uporabi šibkih ali zmernih zaviralcev CYP3A4 klinično pomembne. **Zaviralci prenašalcev:** Zaviralci polipeptidnih prenašalcev organskih anionov (OATP - organic anion transporting polypeptide) (npr. rifampicin, ciklosporin, ritonavir) lahko pomembno zvečajo sistemske izpostavljenosti atogepantu. Sočasna uporaba atogepanta z enkratnim odmerkom rifampicina je zvečala izpostavljenost (C_{max} za 2,23-krat in AUC za 2,85-krat) atogepantu pri zdravih preiskovancih. **Pogosto sočasno uporabljana zdravila:** Sočasna uporaba atogepanta s peroralnima kontraceptivnima učinkovinama etinilestradiolom in levonorgestrelom, paracetamolom, naproksenom, sumatriptanom ali ubrogepantom ni povzročila pomembnih farmakokinetičnih interakcij bodisi atogepanta bodisi sočasno uporabljenih zdravil. Sočasna uporaba s famotidinom ali esomeprazolom ni povzročila klinično pomembnih sprememb izpostavljenosti atogepantu. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** **Nosečnost:** Podatki o uporabi atogepanta pri nosečnicah so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na razmnoževanje. Atogepant med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije, ne priporočajo. **Dojenje:** Ni znano, ali se atogepant izloča v materino mleko. Razpoložljivi toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje atogepanta v mleko. Tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z atogepantom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater. **Plodnost:** Podatkov o vplivu atogepanta na plodnost pri človeku ni na voljo. Študije na živalih niso pokazale vpliva zdravljenja z atogepantom na plodnost žensk in moških. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:** Atogepant nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar pa lahko pri nekaterih bolnikih povzroča zaspanost. Bolniki morajo biti previdni, preden vozijo ali uporabljajo stroje, dokler ne bodo utemeljeno prepričani, da atogepant ne vpliva neugodno na njihove sposobnosti. **Neželeni učinki:** Pogosti: navzea, zaprtje, utrujenost/zaspanost, zmanjšanje telesne mase. **Občasni:** zvišanje ALT/AST. **Neznana pogostost:** preobčutljivost (npr. izpuščaji, srbenje, koprivnica, edem obraza). **Način in režim izdajanja:** Rp. **Imetnik DžP:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Nemčija. **Pred predpisovanjem in uporabo, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Datum revizije besedila:** 08/2023.

Reference: 1. AQUIPTA® (atogepant) Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Avgust 2023. 2. Morena-Ajona D, et al. J Clin Med. 2022;11(6):1656. 3. Ferrari MD, et al. Nat Rev Dis Primers. 2022;8(1):2. SI-AQP-240001 | Samo za strokovno javnost. | Datum priprave: marec 2024

abbvie

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

AQUIPTA[▼]
(atogepant) tablete



Učinkovito ¹⁻⁵

Hitro ⁶

Dolgotrajno ^{4,7}

Hitra osvoboditev dolgotrajnega trpljenja zaradi migrene ^{6,8,9}

Zdravilo Vyepti® je profilaksa migrene pri odraslih, ki imajo vsaj 4 migrenske dni na mesec, v obliki kvartalne IV infuzije. (4x letno - vsakih 12 tednov).

Priporočeni odmerek je 100 mg. Nekaterim bolnikom lahko koristi odmerek 300 mg. ⁵


(eptinezumab)
100 mg/ml

Datum priprave: Marec 2024 | SI-VY-2024-03-09 | SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST
Lundbeck Pharma d.o.o., Titova cesta 8, 2000 Maribor

Kratka strokovna informacija

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

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

Reference: 1. Lipton RB, et al. Neurology. 2020;94(13):e1365–77. 2. Ashina M, et al. Cephalalgia. 2020;40(3):241–54. 3. Dodick DW, et al. Headache. 2020;60(10):2220–31. 4. Ashina M, et al. Lancet Neurol. 2022. Jul;21(7):597-607. 5. Eptinezumab Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Dostopno na: https://www.ema.europa.eu/sl/documents/product-information/vyepti-epar-product-information_sl.pdf. (dostop preverjen februar 2024). 6. Ailani J, et al. BMC Neurol. 2022 Jun 3;22(1):205. 7. Blumenfeld A, et al. BMC Neurol. 2022 Jul 8;22(1):251. 8. Kudrow D et al. BMC Neurol 2021;21:126. 9. Ashina M et al. J Headache Pain.2023;24(1):155

MNOGO OBRAZOV MIGRENE

ENA PREPROSTA REŠITEV

Vydura® 75 mg

peroralni liofilizat
rimegepant

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

Zdravilo VYDURA je indicirano za:

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



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

Pomembno izboljšanje:

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



Trajno olajša bolečino do 48 ur²

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



Zmanjša število mesečnih migrenskih dni³

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



Profil neželenih učinkov podoben placebo²

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



Uporaba zdravila VYDURA je enostavna.

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

BISTVENI PODATKI IZ POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

VYDURA 75 mg peroralni liofilizat

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o kateremkoli 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. **Odmerjanje in način uporabe:** Odmerjanje: Akutno zdravljenje migrene: Priporočeni odmerek je 75 mg po potrebi, enkrat na dan. Profilaksa migrene: Priporočeni odmerek je 75 mg vsak drugi dan. Največji dnevni odmerek je 75 mg. Lahko se jemlje s hrano ali brez nje. Sočasna zdravila: Ob dajanju sočasno z zmernimi zaviralci CYP3A4 ali z močnimi zaviralci (P gp), se moramo izogniti naslednjemu odmerku rimegepanta znotraj 48 ur. Posebne skupine bolnikov: Okvara ledvic: Med pogosto uporabo pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je potrebna previdnost. Raziskav pri bolnikih z boleznijo ledvic v zadnjem stadiju in pri bolnikih na dializi niso opravili. Uporabi pri bolnikih z boleznijo ledvic v zadnjem stadiju se je treba izogniti. Okvara jeter: Uporabi pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C) se je treba izogniti. Pediatrična populacija: Varnost in učinkovitost pri pediatričnih bolnikih nista bili dokazani. Način uporabe: Peroralni liofilizat je treba položiti na jezik ali pod jezik. V ustih bo razpadel in se lahko vzame brez tekočine. Bolnikom je treba svetovati, naj odpirajo pretisni omot s suhimi rokami, in jih za popolna navodila napotiti na navodilo za uporabo. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovini ali katerokoli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Preobčutljivostne reakcije, vključno z dispnejo in izpuščajem, so se pojavile pri manj kot 1 % bolnikov, zdravljenih z rimegepantom v kliničnih študijah. Preobčutljivostne reakcije, vključno z resno preobčutljivostjo, se lahko pojavijo več dni po uporabi. Če nastopi preobčutljivostna reakcija, je treba rimegepant ukiniti in uvesti ustrežno 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 izpuščajem, se je pojavila pri manj kot 1 % zdravljenih bolnikov. **Način in režim izdaje:** Rp - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept. **Imetnik dovoljenja za promet:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgija. **Datum zadnje revizije besedila:** 02.06.2023

Pred predpisovanjem se seznanite s celotnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.

*Stanje brez bolečine dve uri po uporabi zdravila VYDURA je doseglo 21,2 % bolnikov, po uporabi placeba pa 10,9 % bolnikov.¹ †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.² ‡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.² §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 3,5.³ ¶Akutno zdravljenje: po potrebi in največ enkrat na dan. Preventivno zdravljenje: vsak drugi dan. Največji dnevni odmerek je 75 mg rimegepanta.¹

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



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

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

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

**MANJ MIGRENE
VEČ DOŽIVETIJ[®]**

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

teva



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



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



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



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



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



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

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

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



SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

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

POVZETEK KAKOVOSTNE IN KOLIČINSKE SESTAVE Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 225 mg fremanezumaba. En napolnjeni injekcijski peresnik vsebuje 225 mg fremanezumaba. Fremanezumab je humanizirano monoklonsko protiteleso, pridobljeno iz ovarijskih celic kitajskega hrčka (CHO – Chinese Hamster Ovary) s tehnologijo rekombinantne DNA **TERAPEVTSKE INDIKACIJE:** Zdravilo AJOVY je indicirano za profilakso migrene pri odraslih, ki imajo migreno vsaj 4 dni na mesec. Odmerjanje in način uporabe: Zdravljenje mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem migrene. **POVZETEK ODMERJANJA:** Zdravljenje je namenjeno bolnikom, ki imajo ob začetku zdravljenja s fremanezumabom migrene vsaj 4 dni na mesec. Na voljo sta dve možnosti odmerjanja: 225 mg enkrat na mesec (mesečno odmerjanje) ali 675 mg vsake tri mesece (četrtletno odmerjanje). Če zamenjamo režim odmerjanja, je treba prvi 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 PREVIDNOSTNIH UKREPOV:** **Sledljivost:** Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila. **Resne preobčutljivostne reakcije:** Pri uporabi fremanezumaba so redko poročali o anafilaktičnih reakcijah. Večina reakcij se je pojavila v 24 urah po dajanju zdravila, nekatere reakcije pa so se pojavile pozneje. Bolnike je treba opozoriti na simptome, povezane s preobčutljivostnimi reakcijami. Če se pojavi resna preobčutljivostna reakcija, uvedite ustrezno zdravljenje in ne nadaljujte zdravljenja s fremanezumabom. **POVZETEK MEDSEBOJNEGA DELOVANJA Z DRUGIMI ZDRAVILI IN DRUGE OBLIKE INTERAKCIJ:** Uradnih kliničnih študij medsebojnega delovanja z zdravilom AJOVY niso izvedli. Na podlagi značilnosti fremanezumaba se farmakokinetični 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 **IMETNIŠKI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM:** TEVA GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Nemčija. **NAČIN IN REŽIM PREDPISOVANJA IN IZDAJE ZDRAVILA:** Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept **DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA:** 6. november 2023

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

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

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

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

AJO-SI-00031

