

Hrvatske smjernice za specifično profilaktičko liječenje migrene monoklonskim antitijelima na peptid povezan s kalcitoninskim genom - CGRP (eptinezumab, fremanezumab i galkanezumab) i na CGRP receptor (erenumab)

Stručna skupina Sekcije za glavobolju Hrvatskog neurološkog društva
Hrvatskog liječničkog zbora

Davor Jančuljak^{1, 2}, Damir Petravić^{3,4}, Darija Mahović Lakušić^{3,4}, Arijana Lovrenčić-Huzjan^{4,5,6,7}, Koralka Bačić Baronica^{2,8}, Marijana Bosnar Puretić^{5,7,9,10}, Zlatko Hucika¹¹, Marina Titlić^{12,13}, Zvonimir Popović^{1,2}, Zoran Tomić^{14,15}, Maristela Stojić¹⁶, Vanja Bašić Kes^{2,5,6,7}

¹ Klinika za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek, Osijek

² Medicinski fakultet Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku, Osijek

³ Klinika za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, Zagreb

⁴ Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

⁵ Klinika za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Sestara milosrdnica, Zagreb

⁶ Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

⁷ Referentni centar za glavobolje Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske

⁸ Klinika za neurologiju Kliničke bolnice Sveti Duh, Zagreb

⁹ Medicinski fakultet Hrvatskog katoličkog sveučilišta, Zagreb

¹⁰ Edukacijsko-rehabilitacijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

¹¹ Odjel za neurologiju Opće bolnice Zabok i bolnice hrvatskih veterana, Zabok

¹² Klinika za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Split, Split

¹³ Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Split

¹⁴ Klinika za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Rijeka, Rijeka

¹⁵ Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

¹⁶ Zavod za neurologiju Kliničke bolnice Dubrava, Zagreb

Uvod

Više se godina u profilaksi migrene koriste lijekovi koji su prvobitno bili dizajnirani za liječenje drugih indikacija, kao što su npr. beta-blokatori, amitriptilin, topiramet, valproat, kandesartan, flunarizin, koji su se naknadno pokazali djelotvornima u profilaksi migrene (Steiner i sur. 2019; Demarin i sur. 2008; Vuković Cvetković i sur. 2012). Takva je nespecifična terapija bila nedovoljno djelotvorna i stoga nije osiguravala adherenciju na liječenje.

Posljednjih nekoliko godina u profilaksi migrene dostupna su četiri specifična monoklonska protutijela s ciljnim djelovanjem na peptid povezan s kalcitoninским genom (CGRP) s indikacijom za profilaktičko liječenje epizodičke i kronične migrene za odrasle osobe s najmanje četiri dana migrene mjesečno. U patofiziologiji migrene ključnu ulogu ima CGRP koji je kao vazoaktivni neuropeptid prisutan u perifernom i središnjem živčanom sustavu, te u trigeminalnom gangliju i stijenkama od njega inerviranih meningealnih arterija. Pri akutnom napadaju migrene u trigeminovaskularnom sustavu otpušta se CGRP i djelujući na CGRP-receptore u stijenkama krvnih žila dure uzrokuje neurogenu inflamaciju, vazodilataciju i promovira nocicepciju (McCulloch i sur. 1986; Edvinsson i sur. 2000). Prije razvoja monoklonskih antitijela na CGRP/CGRP-receptor razvijene su male molekule antagonista CGRP-receptora koje su u parenteralnom obliku pokazale učinkovitost u terapiji akutnih migrenskih ataka u odnosu na placebo (Olesen i sur. 2004). Monoklonska antitijela - antagonisti CGRP-a zbog svoga farmakinetičkog mehanizma koriste se isključivo kao profilaktici za migrenu, od kojih tri (fremanezumab, galkanezumab i eptinezumab) djeluju kao humanizirana monoklonska protutijela na CGRP-ligand, dok je erenumab humano monoklonsko protutijelo koje djeluje vežući se na CGRP receptor. Erenumab, fremanezumab i galkanezumab primjenjuju se subkutano, dok se eptinezumab primjenjuje intravenski u obliku infuzije. S obzirom na njihov dug poluživot (Israel i sur. 2018), lijekovi se primjenjuju jedanput mjesečno, iako se fremanezumab može primijeniti u trostruko većoj dozi jedanput svaka tri mjeseca. Iznimka je eptinezumab koji se obvezno daje intravenski svaka tri mjeseca. S obzirom na njihovu molekularnu težinu od oko 150 kDa, čini se da ti lijekovi kao velike molekule ne prolaze krvno-moždanu barijeru, čime je smanjena mogućnost nuspojava od strane središnjega živčanoga sustava (Negro, Martelletti 2019). Također, navedeni se lijekovi se razgrađuju na aminokiseline u retikuloendotelnom sustavu, te ne interferiraju s hepatalnim i renalnim metabolizmom drugih lijekova, što dodatno poboljšava njihov sigurnosni profil.

Metode

Smjernice o primjeni monoklonskih protutijela u profilaktičkoj terapiji migrene donesene su na temelju znanstvenih načela i analize stručnih radova. Prvo su postavljena pitanja prema PICO kriterijima (engl. *Patients, Intervention, Comparison, Outcome*) s odgovorima temeljenima na znanstvenim dokazima (Guyatt i sur. 2015). Kako bi se odredila kvaliteta znanstvenih dokaza, učinjen je pregled literature korištenjem baze podataka PubMed, pri čemu su pretraživani radovi objavljeni od siječnja 2015. do svibnja 2023. Relevantni radovi uzeti su u obzir od Stručne skupine Sekcije za glavobolje Hrvatskog neurološkog društva te su prema njima formirane preporuke navedene u ovim smjernicama.

Kvaliteta znanstvenih dokaza stupnjevana je prema sustavu GRADE (engl. *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*): visoka razina - autori smjernica uvjereni su da je pravi učinak blizu procjene dane dostupnim dokazima; umjerena razina - autori smjernica umjereno su sigurni u procjenu učinka, ali postoji mogućnost da je bitno drugačiji; niska razina - povjerenje u procjenu učinka je ograničeno (Guyatt i sur. 2008), pravi učinak može biti bitno drugačiji; vrlo niska - autori smjernica imaju malo povjerenja u procjenu učinka. Sustav GRADE, osim

što daje četiri razine dokaza, kvalificira jakost preporuke u dvije kategorije. Jaka preporuka - označava da je većina kliničara prihvatila preporučeni postupak na temelju dokaza njegove kvalitete te se može predložiti u većini situacija. Slaba je ona preporuka koja nema takvu razinu dokaza da bi odabrani postupak imao siguran pozitivni učinak na svakoga individualnog bolesnika, ali se unatoč tomu preporučuje na temelju kliničkoga iskustva stručnjaka.

Pojedina klinička pitanja nisu mogla biti postavljena prema PICO kriterijima zbog nedostatnih izvora znanstvenih dokaza, tako da je na njih odgovoreno na temelju usuglašenog mišljenja stručnjaka, a ne prema sustavu GRADE.

Preporuke na temelju analize znanstvenih dokaza

PICO pitanje 1: U bolesnika s epizodnom migrenom, je li profilaktičko liječenje monoklonskim protutijelima na CGRP učinkovito i sigurno, u usporedbi s placebo?

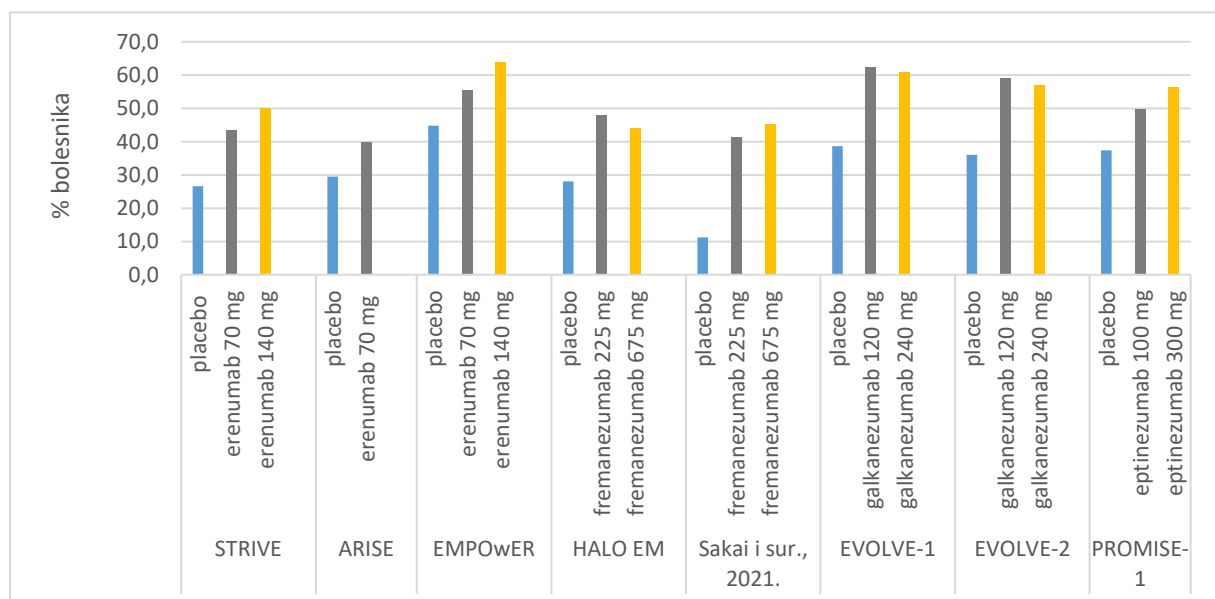
Populacija: bolesnici s epizodnom migrenom.

Intervencija: liječenje monoklonskim protutijelima.

Usporedba: placebo.

Ishod: >50%-tna redukcija migrenoznih dana ili dana s glavoboljom, prema redovito vođenom Dnevniku glavobolje.

Sva monoklonska protutijela su u dvostruko slijepim randomiziranim studijama pokazala statistički značajnu razliku u usporedbi s placebo u 50%-tnoj redukciji dana migrene, promatrano nakon tri odnosno šest mjeseci primjene lijeka. Postotak bolesnika kod kojih je prisutna bar 50%-tna redukcija u broju migrenskih dana varira od 39,7% do 63,9% . Navedeno je vidljivo na Grafikonu 1 (Goadsby i sur. 2017; Dodick i sur. 2018; Friedman, Cohen 2020; Stauffer i sur. 2018; Skljarevski i sur. 2018; Ashina M i sur. 2020; Sakai i sur. 2021; Wang i sur. 2021).



GRAFIKON 1. Učinkovitost monoklonskih protutijela na CGRP/CGRP-receptor u odnosu na placebo u epizodnoj migreni mjerena 50%-tnom redukcijom frekvencije mjesečnih dana migrene u kontroliranim randomiziranim studijama.

Preporuka (razina dokaza: visoka, jakost preporuke: jaka)

Sva registrirana monoklonska antitijela na CGRP/CGRP-receptor (eptinezumab, erenumab, fremanezumab, galkanezumab) učinkovita su u prevenciji epizodne migrene u usporedbi s placeboom. Ne može se utvrditi je li u pojedinačnim podskupinama bolesnika neki od specifičnih profilaktika učinkovitiji od drugoga.

Monoklonska antitijela na CGRP/CGRP-receptor sigurna su i dobro podnošljiva prema podacima o ispitanicima u kliničkim studijama ograničenoga trajanja, a za dugoročne učinke nema dovoljno podataka.

PICO pitanje 2: U bolesnika s kroničnom migrenom, je li profilaktičko liječenje monoklonskim protutijelima na CGRP učinkovito i sigurno, u usporedbi s placeboom?

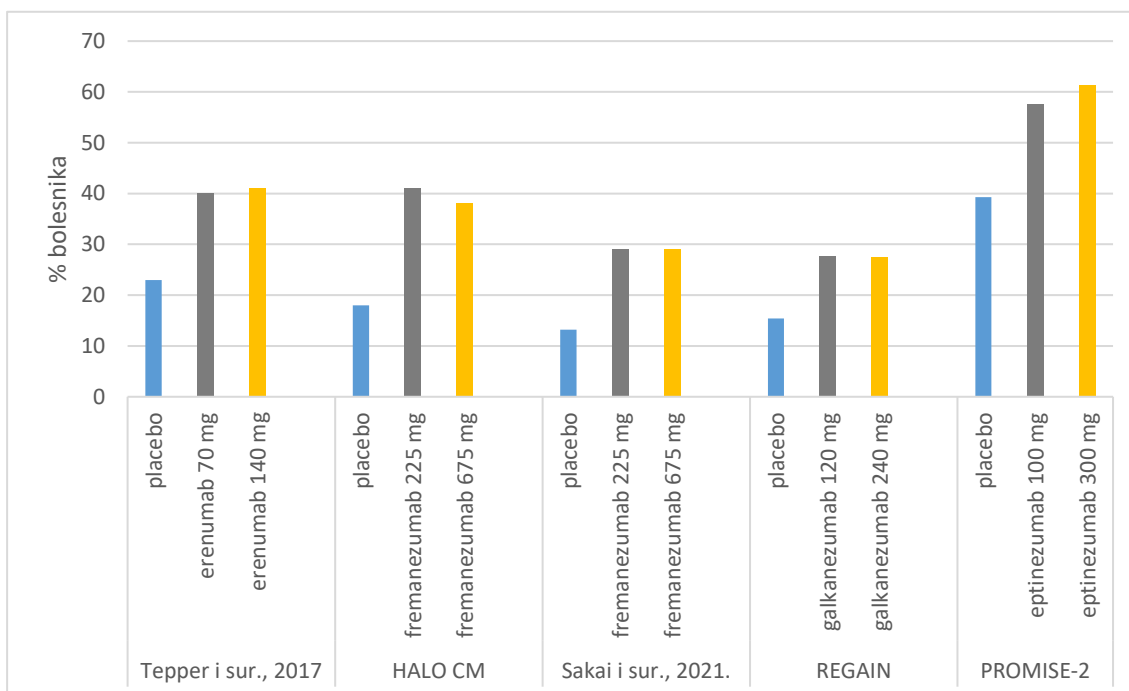
Populacija: bolesnici s kroničnom migrenom.

Intervencija: liječenje monoklonskim protutijelima.

Usporedba: placebo.

Ishod: >50%-tna redukcija dana migrene ili dana s glavoboljom, prema redovito vođenom Dnevniku glavobolje.

Sva promatrana monoklonska protutijela su u randomiziranim, dvostruko slijepim studijama pokazala statistički značajno veći postotak bolesnika s kroničnom migrenom koji su imali bar 50%-tnu redukciju broja dana migrene u odnosu na placebo, promatrano nakon tri mjeseca liječenja. Prosječan postotak bolesnika s bar 50%-tnom redukcijom migrenoznih dana varirao je od 27,5 do 61,4%. Rezultati studija vidljivi su u Grafikonu 2 (Lipton i sur. 2020; Silberstein i sur. 2017; Detke i sur. 2018; Tepper i sur. 2017; Sakai i sur. 2021). U ove studije nisu bili uključeni bolesnici s refraktornom migrenom.



GRAFIKON 2. Učinkovitost monoklonskih protutijela na CGRP/CGRP-receptor u odnosu na placebo u kroničnoj migreni mjerena 50%-tnom redukcijom frekvencije mjesečnih dana migrene u kontroliranim randomiziranim studijama.

Preporuka (razina dokaza: visoka, jakost preporuke: jaka)

Na temelju dostupnih podataka u usporedbi s placebom sva četiri monoklonska antitijela na CGRP/CGRP-receptor (eptinezumab, erenumab, fremanezumab, galkanezumab) učinkovita su u prevenciji kronične migrene u bolesnika koji prethodno nisu liječeni profilakticima ili su neuspješno liječeni sa nekima od nespecifičnih profilaktika.

Monoklonska antitijela na CGRP/CGRP-receptor sigurna su i dobro podnošljiva prema podacima o ispitanicima u kliničkim studijama ograničenog trajanja, a za dugoročne učinke nema dovoljno podataka.

PICO pitanje 3: U bolesnika s migrenom, je li profilaktičko liječenje monoklonskim protutijelima na CGRP učinkovitije i sigurnije, u usporedbi s drugom dostupnom profilaktičkom terapijom?

Populacija: bolesnici s migrenom.

Intervencija: liječenje monoklonskim protutijelima.

Usporedba: beta blokatori (propranolol, atenolol, metoprolol, timolol), antiepileptici (topiramata, valproat), antidepresivi (amitriptilin), blokatori kalcijevih kanala (flunarizine), inhibitori renin-angiotenzin sustava (kandesartan, lizinopril)

Ishod: >50%-tna redukcija dana migrene ili dana s glavoboljom, prema redovito vođenom Dnevniku glavobolje, redukcija u korištenju akutne terapije, sigurnost terapije.

Postoji manjak validnih randomiziranih studija koje uspoređuju monoklonska protutijela s drugim lijekovima za profilaktičku terapiju migrene. U Njemačkoj je provedena HER-MES studija u trajanju od 24 tjedna, kojom se uspoređivalo podnošljivost i učinkovitost erenumaba u dozama od 70 i 140 mg mjesečno, s onima topiramata u dozama od 50 i 100 mg dnevno. Istraživanje je pokazalo kako je 10.6% bolesnika na erenumabu prekinulo terapiju radi nuspojava, u odnosu na 38,9% bolesnika na topiramatu ($p < 0,001$). Također, značajno veći postotak pacijenata na erenumabu imao >50% redukciju mjesečnih dana s migrenom u odnosu na topiramata (55.4% prema 31.2%; $p < 0.001$) (Reuter i sur. 2022). Ipak, postoje opsežniji podaci i indirektno usporedbe učinkovitosti tih lijekova u stvarnim uvjetima. Meta-analiza Overeema i suradnika pokazala je jednaku učinkovitost svih dostupnih monoklonskih protutijela u usporedbi s topiramatom u bolesnika s epizodnom migrenom, ali i znatno sigurniji sigurnosni profil ovih lijekova (Overeem i sur. 2021). Retrospektivna studija Varnado i suradnika pokazala je značajno bolju adherenciju i preferenciju bolesnika ovim lijekovima u usporedbi s drugom standardnom oralnom profilaktičkom terapijom za migrenu (Varnado i sur. 2022).

Preporuka (razina dokaza: niska, jakost preporuke: jaka za erenumab i topiramata, slaba za ostale profilaktike)

U profilaksi epizodne i kronične migrene erenumab ima prednost u smislu podnošljivosti i učinkovitosti u odnosu na topiramata.

Nema dokaza proisteklih iz direktne usporedbe profilaktika na temelju kojih bi se zbog učinkovitosti ili podnošljivosti u profilaksi migrene prednost dala ostalim monoklonskim protutijelima na CGRP/CGRP receptor u odnosu na topiramata i/ili na neki drugi nespecifični profilaktik.

Preporuke na temelju usuglašenoga mišljenja stručnjaka

I. Kliničko pitanje: Koja je indikacija za početak profilaktičkoga liječenja migrene monoklonskim protutijelima na CGRP/CGRP-receptor?

Kliničke studije na osnovi kojih su registrirana monoklonska antitijela na CGRP/CGRP-receptor obuhvaćale su ispitanike od 18 do 75 godina. Zbog toga su regulatori za registraciju lijekova u svijetu postavili uvjet da za uvođenje terapije bolesnik bude u odrasloj dobi. U Hrvatskoj je dobna granica za odraslu dob 18 godina, no u Japanu je za tamošnje zdravstvene regulatore dobna granica za primjenu lijekova u odrasloj dobi 15 godina. U maloj opservacijskoj retrospektivnoj studiji u Japanu učinkovitost profilakse migrene monoklonskim protutijelima u bolesnika dobi od 15 do 17 godina iznosila je oko 60%, uz dobru podnošljivost (Katsuki i sur. 2023). No, to istraživanje nije dovoljno značajno da bi se specifična profilaktička terapija migrene preporučila adolescentima mlađima od 18 godina.

Dnevnik glavobolje treba zabilježiti najmanje četiri dana migrene mjesečno prije uvođenja monoklonskoga antitijela u profilaktičku terapiju migrene (u studijama za erenumab: prosjek tijekom tri mjeseca prije probira (Goadsby i sur. 2017), za fremanezumab tijekom 28 dana od početka studije (Dodick i sur. 2018), za galkanezumab tijekom mjesec dana od početka studije (Skljarevski i sur. 2018) i za eptinezumab u razdoblju od 28 dana tijekom tri mjeseca prije probira (Ashina i sur. 2020). Zbog mogućih varijacija frekvencija migrene (Diener i sur. 2020), usuglašeno je mišljenje hrvatskih stručnjaka da frekvenciju od najmanje četiri dana migrene mjesečno treba potvrditi dnevnikom glavobolje vođenim dva do tri uzastopna mjeseca prije početka terapije.

Premda važeća međunarodna usuglašena mišljenja o liječenju migrene (EAN/EHF Consensus statement i AHS Consensus statement) profilaksu migrene preporučuju načelno bolesnicima koji imaju veću onesposobljenost i kada imaju dva ili tri dana migrene mjesečno, niti jedna klinička studija za registraciju monoklonskih protutijela nije uključivala bolesnike s manje od četiri dana migrene mjesečno, tako da se njima ne mogu preporučiti specifični profilaktici.

Preporuka

Indikacija za uvođenje profilaktičke terapije migrene monoklonskim protutijelima na CGRP/CGRP-receptor je postojanje epizodne ili kronične migrene u odraslih osoba s frekvencijom migrenske glavobolje od najmanje četiri dana mjesečno, što se dokumentira dnevnikom glavobolja koji se vodi dva do tri mjeseca prije početka liječenja.

II. Kliničko pitanje: Kojim redoslijedom treba primijeniti specifične profilaktike u odnosu na nespecifične profilaktike pri izboru lijekova za profilaksu migrene?

Revidirane preporuke Europske federacije za glavobolje više ne uvjetuju prethodnu primjenu peroralne nespecifične profilaktičke terapije prije primjene monoklonskih protutijela u profilaksi migrene (Sacco i sur. 2022). Ta preporuka proizlazi iz studija primjene lijeka u stvarnim kliničkim uvjetima, koji pokazuju perzistirajuću učinkovitost i sigurnost ovih lijekova u profilaktičkom liječenju epizodične i kronične migrene neovisno o neuspješnom terapijskom odgovoru na prethodne profilaktike (Caronna i sur. 2021; Straube i sur. 2021; Drellia i sur. 2021).

Neuspješnim terapijskim odgovorom u profilaksi migrene oralnim profilakticima smatra se neznatna promjena u frekvenciji glavobolje (smanjenje manje od 50%) profilaktikom koji je uziman u učinkovitoj ili maksimalnoj dozi najmanje tri mjeseca ili prekidanje terapije zbog nepodnošljivosti lijeka (Silberstein 2015)

Primjena botulinškoga toksina A u profilaksi kronične migrene neuspješnom se procjenjuje: ako nakon dva ciklusa aplikacije botulinškoga toksina A (šest mjeseci) nema povoljnoga terapijskog učinka, odnosno ako ne dolazi do smanjenja frekvencije glavobolje od najmanje 30% u mjesecu nakon primjene botulinškoga toksina A u odnosu učestalost glavobolje u bolesnika prije primjene botulinškoga toksina tipa A (Jančuljak i sur. 2019).

Kako treba preferirati monoterapiju, liječnik treba pažljivo odabrati prvu liniju profilaktičkoga liječenja migrene uzimajući u obzir raniju anamnezu, komorbiditete, opterećenje i motiviranost za kontinuirano liječenje u pojedinoga bolesnika. Tako bi npr. za komorbidne migrene i depresije prvi izbor bili antidepressivi, za komorbidne migrene i arterijske hipertenzije beta blokatori ili renin-angiotenzin inhibitori, a za komorbidne epilepsije i migrene antikonvulzivi. Nakon razgovora s bolesnikom, liječnik treba odrediti terapiju koja je najprikladnija za bolesnikove potrebe zasnovana na europskim smjernicama za profilaktičko liječenje migrene i određena dostupnošću u Republici Hrvatskoj (vidi tablicu 1. i 2.).

Preporuka

Ako nema kontraindikacija ili stanja/ komorbiditeta koji upućuju na oprez pri davanju monoklonskih antitijela na CGRP / CGRP-receptor ti se lijekovi mogu propisati od ovlaštenoga liječnika kao prvi lijek, prema revidiranom mišljenju Europske federacije za glavobolje , u profilaksi za indikacijsko područje epizodne ili kronične migrene kako je navedeno u preporuci u ovim smjernicama.

Moguće je monoklonska antitijela na CGRP/CGRP-receptor propisati u drugoj liniji profilaktičkog liječenja migrene ako prethodno profilaktičko liječenje migrene nespecifičnim oralnim profilaktikom nije bilo uspješno, ili u trećoj liniji u profilaksi kronične migrene nakon neuspješnoga liječenja oralnim profilakticima i botulinškim toksinom tipa A.

III. Kliničko pitanje: Mogu li se uz monoklonska protutijela na CGRP/ CGRP-receptor istovremeno primjenjivati drugi profilaktici za migrenu?

Monoterapija ima prioritet u profilaktičkom liječenju migrene jer pojednostavljuje plan liječenja i smanjuje vjerojatnost potencijalnih nuspojava i interakcija lijekova. Monoterapija također čini pridržavanje terapije lakšim i smanjuje troškove liječenja.

Nekoliko placebo kontroliranih kliničkih ispitivanja monoklonskih protutijela uključivalo je subpopulaciju koja je istovremeno uzimala jedan (Goadsby i sur. 2017; Silberstein i sur. 2017; Detke i sur. 2018) ili više (Lipton i sur. 2020) oralnih profilaktičkih lijekova za migrenu. Analiza učinkovitosti liječenja između podskupina koja uspoređuje sudionike s i bez istodobnih oralnih profilaktičkih lijekova u trenutku stvaranja ovih smjernica nije bila dostupna, ali se općenito smatra dobro podnošljivom prema sigurnosnim profilima iz ovih studija. U studijama iz stvarnoga svijeta uporaba oralnih profilaktika u kombinaciji s monoklonskim antitijelima korištena je češće u 42 - 79% bolesnika (Lee i sur. 2023). To je vjerojatno zato što su se u te studije uključivali bolesnici s migrenom koji su bili farmakorezistentniji na prethodno liječenje profilakticima od onih koji su bili uključeni u placebo kontrolirana ispitivanja. Nema dovoljno dokaza koji podupiru učinkovitost kombiniranih terapija nespecifičnih oralnih profilaktika i monoklonskih antitijela na CGRP/CGRP-receptor u profilaksi nekomplikirane migrene. Međutim , to je korisna i racionalna tehnika kod bolesnika koji slabo reagiraju na farmakoterapiju ili se smatraju refraktornima. Ovo je osobito opravdano ako se dobije parcijalan klinički odgovor s jednim lijekom. Kombiniranje lijekova s različitim mehanizmom djelovanja također može dati dobre terapijske rezultate, smanjiti dozu pojedinog lijeka i time minimizirati profil nuspojava svakog od njih.

Za razliku od oralnih profilaktika, istodobna primjena botulinskog toksina (BTA) i monoklonskih protutijela na CGRP/CGRP-receptor nije bila dopuštena u placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima, tako da nedostaju dokazi najviše razine. Međutim, kombinacija BTA i anti-CGRP(-R) mAb često je prijavljena u studijama iz stvarnoga svijeta. Čini se da je u bolesnika s refrakternom migrenom dobra učinkovitost profilakse nakon ove kombinacije profilaktika rezultat aditivnoga povoljnog učinka svakoga od njih (Silvestro i sur. 2021).

Preporuka

Usuglašeno je mišljenje da istovremena primjena dodatnog oralnog profilaktika uz monoklonsko antitijelo na CGRP/CGRP-receptor može biti opravdana kod refraktorne/farmakorezistentne kronične i epizodne migrene.

Ako je monoterapija profilakse migrene monoklonskim antitijelom na CGRP/CGRP učinkovita, nije ju potrebno kombinirati s oralnim profilakticima.

Oralni profilaktik može se izostaviti odmah nakon početka liječenja monoklonskim antitijelom na CGRP/CGRP-receptor ako bolesnik ima epizodnu migrenu. Ako bolesnik ima ili je ranije imao kroničnu migrenu u anamnezi, preporučuje se postupno izostavljanje ranijega oralnog profilaktičkog lijeka nakon početka specifične profilaktičke terapije do postizanja pune učinkovitosti.

Treba razmotriti da se botulinski toksin tip A isključi kao profilaktik prije početka liječenja kronične migrene monoklonskim antitijelom na CGRP/CGRP-receptor jer nema dovoljno jakih dokaza o sinergističkom djelovanju i sigurnosti istovremene primjene ovih lijekova.

IV. Kliničko pitanje: Na koji način možemo evaluirati učinak terapije monoklonskim protutijelima?

Iako su klinička istraživanja pokazala da se učinak liječenja u nekih pacijenata može primijetiti već u prvih nekoliko dana, određeni pacijenti primijetit će učinak tek nakon nekoliko tjedana. Općenito, u kliničkim studijama učinak lijekova procijenjivao se unutar tri mjeseca od početka terapije (Goadsby i sur. 2019; McAllister i sur. 2021). Međutim, do jedne trećine bolesnika bez zabilježenog učinka nakon trećega mjeseca od početka primjene specifične profilakse može imati odgođeni povoljan učinak između trećega i šestog mjeseca primjene lijeka, te je racionalno omogućiti dodatna tri mjeseca za evaluaciju terapije (Barbanti i sur. 2023). U slučaju eskalacije doza s niže na višu u lijekova koji imaju dvije moguće doze (erenumab od 70 mg i 140 mg i eptinezumab od 100 i 300 mg) konačna evaluacija liječenja postavlja se na kraju ciklusa liječenja višom dozom.

Terapiju treba evaluirati svaka tri mjeseca kroz dnevnik glavobolja. Osnovni ishod liječenja postotak je redukcije prosječnih dana s migrenskom glavoboljom mjesečno. Terapija je učinkovita ako je prisutna bar 50%-tna redukcija dana s migrenskom glavoboljom mjesečno (American Headache Society 2019). Drugi ishodi značajna su poboljšanja u evaluacijskim skalama usmjerenima na kvalitetu života bolesnika s migrenom. Tako je značajno poboljšanje bar 30%-tna redukcija u MIDAS skali (od *engl. Migraine Disability Assessment Scale*) u bolesnika u kojih je osnovni rezultat bio iznad 20. Ako je inicijalni rezultat bio između 11 i 20 bodova, terapija je učinkovita kada postoji smanjenje od bar 5 bodova (Stewart i sur. 1999). Druga je opcija smanjenje za bar 5 bodova u HIT-6 (od *engl. Headache Impact Test-6*) skali (Kosinski i sur. 2003). S obzirom na to da su monoklonska protutijela pokazala značajne redukcije i u MIDAS i HIT-6 skalama (Iannone i sur. 2022), koje koreliraju s učincima terapije u redukciji mjesečnih dana migrene, navedene skale kojima se vrednuje kvaliteta života mogu se koristiti kao sekundarna mjera terapijskoga učinka. Svakako bi u evaluaciji odgovora na terapiju trebalo uzeti u obzir i primarne i sekundarne ishode, s obzirom na to da oni daju najtočniju prognozu

toga kako će bolesnik odgovoriti na terapiju i hoće li njezin učinak biti dugotrajan. Talijansko istraživanje pokazalo je da $\geq 50\%$ redukcija u broju migrenoznih dana mjesečno i $\geq 50\%$ redukcija u MIDAS rezultatu zajedno značajno povećavaju vjerojatnost održanoga odgovora na terapiju erenumabom nakon 12 mjeseci njezine primjene (De Icco i sur. 2022).

Preporuka

Učinkovitost se procjenjuje nakon davanja najmanje tri uzastopne doze lijeka, ako se lijek aplicira jednom mjesečno/svaka četiri tjedna (erenumab, fremanezumab, galkanezumab), ili nakon provođenja jednog ciklusa liječenja ako se lijek daje tromjesečno (eptinezumab, fremanezumab). Ako se doza lijeka mijenja s niže na višu zbog nedovoljne učinkovitosti niže doze (eptinezumab, erenumab), učinkovitost lijeka procjenjuje se nakon ciklusa liječenja višom dozom (nakon 6 mjeseci/24 tjedana).

Glavni kriterij za dobru učinkovitost liječenja smanjenje je frekvencije prosječnih dana migrenske glavobolje mjesečno za najmanje 50% u mjesecu nakon zadnje aplikacije lijeka u odnosu na isto razdoblje prije prve aplikacije za bolesnike s epizodnom i kroničnom migrenom.

Alternativni je kriterij značajno poboljšanje rezultata validiranih, specifičnih ljestvica za procjenu onesposobljenosti bolesnika s epizodnom i kroničnom migrenom, što se dokazuje najmanje jednim od kriterija navedenih pod a) i b):

- a) Upitnik MIDAS u zadnja tri mjeseca liječenja pokazuje:
 - i. Smanjenje za 5 bodova ako je početna vrijednost bila između 11-20 ili
 - ii. 30%-tno smanjenje MIDAS rezultata za one bolesnike s početnim vrijednostima iznad 20.
- b) Smanjenje rezultata na HIT-6 skali za najmanje 5 bodova u zadnjem mjesecu liječenja.

Nakon početnoga validiranja liječenja učinkovitost se provjerava svaka tri mjeseca praćenjem frekvencije migrenske glavobolje pomoću dnevnika glavobolje i/ili procjenom stupnja onesposobljenosti validiranim ljestvicama.

V. Kliničko pitanje: Koliko dugo treba primjenjivati učinkovitu profilaktičku terapiju monoklonskim protutijelima?

Za ovo pitanje ne postoji jednoznačan odgovor. Ne postoje dokazi iz studija o optimalnom trajanju profilaktičkoga liječenja za sve bolesnike s migrenom. Randomizirane studije učinkovitosti lijeka su bile trajanja od 12 (većina studija) do 24 mjeseca (STRIVE, EVOLVE-1 i EVOLVE-2), a tijekom promatranoga razdoblja nije bilo značajnijih težih nuspojava lijeka. S obzirom na moguće nuspojave i štetne učinke dugotrajnoga uzimanja lijeka, indicirano je napraviti terapijsku pauzu u primjeni lijeka, ali ne postoji konsenzus stručnih društava u kojemu periodu liječenja to napraviti. Upitno je može li dulje trajanje liječenja monoklonskim antitijelima na CGRP/CGRP-receptor imati modificirajući učinak na bolesti kod osoba s dugom anamnezom kronične migrene i može li se osigurati stabilno smanjenje frekvencije dana migrene ili glavobolje prekidom liječenja. Longitudinalna studija Vernieri i suradnika pokazala je da nakon prekida terapije u većine bolesnika dolazi do porasta frekvencije i intenziteta glavobolje, ali se navedeno ne vrati na razinu prije uvođenja monoklonskih protutijela u terapiju (Vernieri i sur. 2021). Preporuka Europske federacije za glavobolje je napraviti terapijsku stanku između 12. i 18. mjeseca od inicijalne primjene lijeka (Sacco i sur. 2022). Kada se radi o trajanju

terapijske stanke praksa je različita. U pravilu traje najmanje od 1 do 3 mjeseca, sve dok se ne stvore uvjeti za ponovno uvođenje istoga ili drugog monoklonskog protutijela u profilaksu migrene (Lee i sur. 2023). U nekim slučajevima potrebno je trajanje liječenja prilagoditi individualnim potrebama pojedinih bolesnika uzimajući u obzir varijabilnost biološkog odgovora na djelovanje terapije.

Preporuka

Liječenje se prekida na prvoj kontroli nakon tri mjeseca, ako se ne zadovolje kriteriji učinkovitosti liječenja.

Nakon učinkovitoga liječenja migrene monoklonskim antitijelom na CGRP/CGRP-receptor od najmanje 12 do najviše 18 mjeseci, treba razmotriti terapijsku stanku.

Terapijska stanka traje najmanje 2 do 3 mjeseca, odnosno dok se frekvencija migrenskih dana glavobolje ne vrati u indikacijsko područje za ponovni početak terapije.

Ako se to smatra potrebnim, liječenje treba nastaviti koliko god dugo ta potreba postoji.

VI. Kliničko pitanje: Je li indicirana primjena monoklonskih protutijela u bolesnika s migrenom udruženom s glavoboljom uslijed prekomjerne uporabe lijekova (GUPUL) bez prethodne detoksikacije?

U ovome se slučaju obično radi o bolesnicima koji su uz prekomjernu upotrebu lijekova za abortivnu terapiju imali i neodgovarajući učinak na nekoliko ranije pokušanih profilaktika za migrenu. Postoji više odgovarajućih podataka, posebno iz post-hoc analiza randomiziranih istraživanja, koja su pokazala povoljan učinak dostupnih monoklonskih protutijela na redukciju mjesečnih dana s migrenom i intenziteta bola u bolesnika s GUPUL-om (Koumprentziotis, Mitsikostas 2022). To su potvrdile i studije u kliničkim uvjetima (Pensato i sur. 2022; Kwon i sur. 2022; Murray i sur. 2022). Također, postoje studije koje upućuju na to da monoklonska protutijela imaju jednak i povoljan učinak neovisno o prethodno provedenoj detoksikaciji u ovih bolesnika (Pensato i sur. 2022).

Preporuka

Terapija monoklonskim protutijelima na CGRP/CGRP-receptor može se započeti i u bolesnika s migrenom udruženom s GUPUL-om i bez prethodnog odvikavanja od dotadašnjega lijeka za abortivnu terapiju migrene.

Nema podataka koji ukazuju na to može li prethodna detoksikacija u bolesnika s migrenom koja je udružena s glavoboljom zbog prekomjerne uporabe lijekova pogodovati u liječenju kronične migrene s monoklonskim protutijelima na CGRP/CGRP-receptor.

VII. Kliničko pitanje: U slučaju izostanka učinkovitoga odgovora u profilaksi migrene na monoklonsko protutijelo koje je antagonist CGRP-a ili CGRP-receptora, ima li ga smisla zamijeniti s drugim monoklonskim protutijelom ?

Nema dovoljno podataka iz randomiziranih studija ili registara koje bi dale odgovor na ovo pitanje. Glavna razlika unutar razreda monoklonskih antitijela u tome je što jedno blokira CGRP signalizaciju vežući se na CGRP-receptor, a preostala izravno ciljajući ligand. To bi moglo dovesti do različitih učinaka jer erenumab blokira samo CGRP-receptor, dok ostala protutijela blokiraju CGRP signalizaciju ne samo na CGRP-receptoru nego i na amilin 1 (AMY1) receptoru. Trenutno nije poznato doprinosi li amilin mehanizmu migrene i ima li supresija mehanizama posredovanih CGRP-om na AMY1 receptor učinak u profilaksi migrene. Međutim, ovo bi moglo biti jedno od mogućih objašnjenja za uočene razlike u učinkovitosti prilikom promjene monoklonskih antitijela.

Nekoliko manjih retrospektivnih studija dokumentirale su poboljšanje od $\geq 30\%$ u mjesečnim danima migrene nakon prelaska s anti-receptorskih monoklonskih protutijela na anti-ligand monoklonska protutijela i obratno u manjeg broja bolesnika (Overeem i sur. 2022; López-Moreno i sur. 2022; Iannone i sur. 2023). Dodatna mogućnost je, u slučaju potrebe bolesnika za što ranijim učinkom lijeka, kod posebno onesposobljavajućih migrena, primjena eptinezumaba intravenski umjesto subkutanih oblika monoklonskih protutijela. Teoretski, intravenska primjena trebala bi dovesti do postizanja maksimalnih koncentracija lijeka unutar nekoliko sati, te zbog toga i do mogućega bržeg učinka lijeka (Baker B i sur. 2020).

Ne postoji suglasnost oko toga koliko treba iznositi period između prestanka davanja neučinkovitoga monoklonskog protutijela i započinjanja liječenja drugim protutijelom. U slučaju zamjene monoklonskoga protutijela zbog nepodnošljivosti lijeka proizvođači preporučaju terapijsku pauzu od tri do šest mjeseci. Nedavna studija pokazuje da nakon tri mjeseca od prestanka duljega uzimanja monoklonskih antitijela na CGRP ukupna koncentracija CGRP u plazmi značajno opada u odnosu na period liječenja, a koncentracija slobodno cirkulirajućeg CGRP-a ne razlikuje se od one prije primjene terapije (Raffaelli i sur. 2023).

Preporuka

U slučaju neuspjeha liječenja jednim monoklonskim protutijelom na CGRP/CGRP-receptor, osobito u bolesnika s refraktornom/rezistentnom epizodnom ili kroničnom migrenom, postoji mogućnost prelaska na drugi lijek iz iste skupine, ali drugog mehanizma djelovanja, uz preporučenu stanku do tri mjeseca od zadnje aplikacije ranijeg monoklonskog antitijela.

VIII. Kliničko pitanje: Koje su kontraindikacije i mjere opreza pri primjeni monoklonskih protutijela u profilaksi migrene?

Kliničke studije nisu uključile maloljetnike, ispitanice koje su trudne ili doje, tako da se ne preporučuje primjena lijekova kod tih skupina bolesnika. Određeni podaci pokazuju da monoklonska protutijela (erenumab) prolaze kroz posteljicu (Bussiere i sur. 2019) i da CGRP utječe na cirkulaciju između posteljice i maternice u normalnoj trudnoći (Yadav i sur. 2014). Što se tiče dojenja, nije poznato je li bilo koje od monoklonskih protutijela prisutno u majčinom mlijeku i ne postoje značajni podaci o sigurnosti za dojenčad. Nema dostupnih podataka za preporuku o tome nakon koliko je vremena od prestanka uzimanja monoklonskog protutijela sigurno zatrudnjeti, a procjenjuje se da bi taj period trebao trajati 5 do 6 mjeseci (poluživot monoklonskih antitijela na CGRP je oko mjesec dana, a potrebno je oko 5,5 poluživota prije nego što se lijek potpuno ukloni iz sustava) (Tzankova i sur. 2023). Ovi se lijekovi ne preporučuju ženama u generativnoj dobi ako ne mogu na odgovarajući način provesti mjere za sprečavanje trudnoće (Diener i sur. 2020).

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet, novonastala hipertenzija ili pogoršanje hipertenzije i teške konstipacije prijavljeni su u pojedinih bolesnika s terapijom erenumabom, što je rezultiralo

novim upozorenjem američke Uprave za hranu i lijekove: erenumab treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s anamnezom hipertenzije ili konstipacije, a svim bolesnicima koji se liječe erenumabom potrebno je povremeno mjeriti krvni tlak i nakon toga ih treba pitati o simptomima konstipacije (Saely i sur. 2021). Hipertenzija se može pojaviti unutar prvoga tjedna od početka liječenja, a analiza pokazuje da je rizik relativno nizak (Dodick i sur. 2021). Konstipacija se može pojaviti rano ili kasno u liječenju, većinom je blaga i ne zahtijeva prekid liječenja (Holzer, Holzer-Petsche 2022). Prema velikoj retrospektivnoj analizi u SAD rizik za pojavu konstipacije u bolesnika na erenumabu iznosi 0,46% u početku liječenja i neznatno je veći u odnosu ostala monoklonska antitijela (Chomistek i sur. 2022).

Zna se da CGRP ima važan vazodilatacijski učinak u cerebralnim i koronarnim žilama, te postoji opravdana suzdržanost jer primjena ovih lijekova može dovesti do pogoršanja vaskularne bolesti u određenih bolesnika koji posjeduju povećani rizik. Ti bolesnici također nisu bili uključeni u istraživanja učinkovitosti ovih lijekova. Oprez je potreban i u bolesnika s perifernom vaskularnom bolesti, uključujući i bolesnike s Raynaudovim fenomenom. Kod njih je u nekoliko slučajeva primjećeno značajno pogoršanje bolesti nakon primjene monoklonskih protutijela (Breen i sur. 2021).

Budući da bolesnik može samostalno autoinjektorima aplicirati lijek, potrebno je da bude u stabilnom psihičkom stanju kako bi na vrijeme na za to određeno mjestu primio predviđenu dozu lijeka.

Preporuka

Monoklonska antitijela protiv CGRP ili CGRP-receptora ne mogu se koristiti u djece, adolescenata, žena koje planiraju trudnoću, trudnica i tijekom dojenja.

Potreban je oprez kod primjene u osoba starijih od 65 godina i žena u generativnoj dobi.

Nadalje, kao mjera opreza zbog mogućeg vazokonstriktornog djelovanja, primjenu monoklonskih antitijela na CGRP/CGRP-receptor potrebno je razmotriti na individualnoj osnovi u bolesnika s koronarnom bolešću srca, nakon ishemijskoga moždanog udara, nakon subarahnoidalnoga krvarenja, u bolesnika s okluzivnom bolesti perifernih arterija, arterijskom hipertenzijom i Raynaudovim sindromom.

Kod primjene erenumaba u bolesnika s opstipacijom u anamnezi i u bolesnika s novootkrivenom arterijskom hipertenzijom ili pogoršanjem od ranije postojeće potreban je oprez i kliničko praćenje.

Monoklonska antitijela na CGRP/CGRP receptor ne preporučuju se ovisnicima o alkoholu i opojnim drogama i osobama s teškim psihičkim poremećajima.

IX. Kliničko pitanje: Koje su osobe i ustanove nadležne za propisivanje i provođenje specifičnoga profilaktičkog liječenja migrene monoklonskim protutijelima na CGRP/CGRP-receptor?

Monoklonska protutijela na CGRP/CGRP-receptor specifični su lijekovi za profilaksu migrene. Prilikom registracije ovih lijekova regulatori su zahtijevali da liječenje treba započeti liječnik s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju migrene. U Hrvatskoj su ovlaštene osobe za propisivanje ove terapije liječnici specijalisti neurolozi koji na isti način propisuju specifičnu abortivnu terapiju migrene – triptane. Specijalisti neurolozi dužni su, osim indiciranja početka terapija, redovito kontrolirati učinkovitost i podnošljivost liječenja i odlučiti na temelju ovih smjernica o prestanku liječenja.

Specijalist neurolog i njegov stručni tim, u suradnji s timom liječnika obiteljske medicine, treba educirati bolesnika ili njegovu pratnju o aplikaciji lijeka i mogućim nuspojavama lijeka i vođenju dnevnika glavobolja.

Ako se radi o subkutanoj aplikaciji lijekova erenumaba, fremanezumaba ili galkanezumaba, ona se može obaviti izvan zdravstvene ustanove od strane educiranog bolesnika ili druge educirane osobe. Kada to bolesnik zatraži, treba omogućiti da mu terapiju redovito aplicira stručna osoba u zdravstvenoj ustanovi.

Ako se radi o intravenskoj aplikaciji lijeka eptinezumaba ona se mora obaviti u ovlaštenoj ustanovi.

Ovlaštena ustanova za intravensku primjenu lijeka eptinezumaba zdravstvena je ustanova koja, uz opremu, ima minimalne prostorne i kadrovske uvjete za pohranjivanje lijekova, apliciranje i praćenje učinaka intravenske terapije pod nadzorom specijaliste neurologa.

Preporuka

Osobe ovlaštene za propisivanje terapije monoklonskim protutijelima na CGRP/CGRP-receptor su liječnici specijalisti neurolozi.

Monoklonska protutijela na CGRP/CGRP-receptor u parenteralnom obliku koja se apliciraju subkutano (erenumab, fremanezumab i galkanezumab) mogu se aplicirati izvan zdravstvenih ustanova od strane zato educiranoga bolesnika ili druge osobe.

Intravenska aplikacija eptinezumaba, monoklonskoga protutijela na CGRP, mora se obaviti u ovlaštenoj zdravstvenoj ustanovi od strane stručno osposobljenoga zdravstvenog osoblja.

Tablica 1.

Registrirani lijekovi za profilaksu migrene u Republici Hrvatskoj (RH) i njihova dostupnost

Generički naziv lijeka	Vrsta profilaktika	Status na listi lijekova HZZO-a
propranolol	Nespecifični profilaktik , betablokator	osnovna lista
metoprolol	Nespecifični profilaktik , betablokator	dopunska lista
topiramet	Nespecifični profilaktik , antikonvulziv	na osnovnoj listi zbog druge indikacije, ne zbog migrene
amtriptilin	Nespecifični profilaktik , antidepresiv	dopunska lista
naproksen	Nespecifični profilaktik, samo za kratkoročnu profilaksu menstrualne migrene, analgoantireumatik	dopunska lista
erenumab	Specifični profilaktik, monoklonsko antitijelo na CGRP-receptor	dopunska lista: Profilaksa migrene u odraslih s četiri i više dana migrene mjesečno (epizodna i kronična migrena) na preporuku specijaliste neurologa (pr11)
fremanezumab	Specifični profilaktik, monoklonsko antitijelo na CGRP molekulu	
galkanezumab	Specifični profilaktik, monoklonsko antitijelo na CGRP molekulu	

botulinski toksin tip A	Profilaktik samo za kroničnu migrenu	Na bolničkoj listi lijekova, odobrava bolničko povjerenstvo
rimegepant	Specifični profilaktik, gepant, samo za epizodičnu migrenu	Nije na listi lijekova HZZO, dostupan u RH na privatni recept
eptinezumab	Specifični profilaktik, monoklonsko antitijelo na CGRP molekulu	Nije dostupan u RH

pr 11 smjernica za propisivanje lijeka na listi HZZO

Tablica 2.

Lijekovi koji su učinkoviti u profilaksi migrene prema europskim smjernicama, ali nisu registrirani za tu indikaciju u Republici Hrvatskoj (RH)

Generički naziv lijeka	Vrsta profilaktika	Status na listi lijekova HZZO-a
bisprolol	Nespecifični profilaktik , betablokator	na osnovnoj listi zbog druge indikacije, ne zbog migrene
atenolol	Nespecifični profilaktik , betablokator	na osnovnoj listi zbog druge indikacije, ne zbog migrene
kandesartan	Nespecifični profilaktik , blokator renin-receptora	na osnovnoj listi zbog druge indikacije, ne zbog migrene Ograničenje: Samo za bolesnike koji ne podnose ACE-inhibitore nakon četiri mjeseca primjene terapije.
valproat	Nespecifični profilaktik , antikonvulziv, kontraindiciran za žene generativne dobi	na osnovnoj listi zbog druge indikacije, ne zbog migrene
flunarizin	Nespecifični profilaktik , blokator Ca kanalića	Nije dostupan u RH

Literatura

American Headache Society. The American headache society position statement on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache*. 2019; 59(1), 1–18.

Ashina M, Saper J, Cady R, Schaeffler BA, Biondi DM, Hirman J, Pederson S, Allan B, Smith J. Eptinezumab in episodic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). *Cephalalgia*. 2020 Mar;40(3):241-254.

Baker B, Schaeffler B, Beliveau M, Rubets I, Pederson S, Trinh M, Smith J, Latham J. Population pharmacokinetic and exposure-response analysis of eptinezumab in the treatment of episodic and chronic migraine. *Pharmacol Res Perspect*. 2020c Apr;8(2):e00567.

Barbanti P, Aurilia C, Egeo G, Torelli P, Proietti S, Cevoli S, Bonassi S; Italian Migraine Registry study group. Late Response to Anti-CGRP Monoclonal Antibodies in Migraine: A Multicenter, Prospective, Observational Study. *Neurology*. 2023 Apr 18:10.1212/WNL.0000000000207292.

Breen ID, Brumfiel CM, Patel MH, Butterfield RJ, VanderPluym JH, Griffing L, Pittelkow MR, Mangold AR. Evaluation of the Safety of Calcitonin Gene-Related Peptide Antagonists for Migraine Treatment Among Adults With Raynaud Phenomenon. *JAMA Netw Open*. 2021 Apr 1;4(4):e217934.

Bussiere JL, Davies R, Dean C, Xu C, Kim KH, Vargas HM et al. Nonclinical safety evaluation of erenumab, a CGRP receptor inhibitor for the prevention of migraine. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2019, 106:224–238.

Caronna E, Gallardo VJ, Alpuente A, Torres-Ferrus M, Pozo-Rosich P. 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.

Chomistek AK, Hoffman V, Urman R, Gill KS, Ezzy SM, Zhou L, Park AS, Loop B, Lopez-Leon S, McAllister P, Wang FT. Inpatient Constipation Among Migraine Patients Prescribed Anti-calcitonin Gene-Related Peptide Monoclonal Antibodies and Standard of Care Antiepileptic Drugs: A Retrospective Cohort Study in a United States Electronic Health Record Database. *Pain Ther*. 2022 Dec;11(4):1415-1437.

De Icco R, Vaghi G, Allena M, Ghiotto N, Guaschino E, Martinelli D, Ahmad L, Corrado M, Bighiani F, Tanganelli F, Bottiroli S, Cammarota F, Sances G, Tassorelli C. Does MIDAS reduction at 3 months predict the outcome of erenumab treatment? A real-world, open-label trial. *J Headache Pain*. 2022 Sep 17;23(1):123.

Demarin V, Vuković V, Lovrenčić-Huzjan A, Lusić I, Janculjak D, Wilhelm K, Zurak N. Smjernice za liječenje primarnih glavobolja zasnovane na dokazima [Evidence based guidelines for the treatment of primary headaches]. *Acta Med Croatica*. 2008 May;62(2):99-136.

Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, Friedman DI, Selzler KJ, Aurora SK. Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology*. 2018 Dec 11;91(24):e2211-e2221.

Diener HC, Förderreuther S, Gaul C, Giese F, Hamann T, Holle-Lee D, Jürgens TP, Kamm K, Kraya T, Lampl C, May A, Reuter U, Scheffler A, Tfelt-Hansen P. Prevention of migraine with monoclonal antibodies against CGRP or the CGRP receptor: Addition to the S1 guideline: Therapy of migraine attacks and prevention of migraine. Recommendations of the Germany Society of Neurology and the German Migraine and Headache Society. *Neurol Res Pract*. 2020 Apr 13;2:11.

Diener HC, Tassorelli C, Dodick DW, et al. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of migraine attacks in episodic migraine in adults. *Cephalalgia*. 2020;40(10):1026-1044.

Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, Kudrow D, Lanteri-Minet M, Osipova V, Palmer K, Picard H, Mikol DD, Lenz RA. ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia*. 2018 May;38(6):1026-1037.

Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, Grozinski-Wolff M, Yang R, Ma Y, Aycardi E. Effect of Fremanezumab Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 May 15;319(19):1999-2008.

Dodick DW, Tepper SJ, Ailani J, Pannacciulli N, Navetta MS, Loop B, Zhang F, Khodavirdi AC, Mann A, Abdrabboh A, Kalim J. Risk of hypertension in erenumab-treated patients with migraine: Analyses of clinical trial and postmarketing data. *Headache*. 2021 Oct;61(9):1411-1420.

Drellia K, Kokoti L, Deligianni CI, Papadopoulos D, Mitsikostas DD. Anti-CGRP monoclonal antibodies for migraine prevention: A systematic review and likelihood to help or harm analysis. *Cephalalgia*. 2021 Jun;41(7):851-864.

Edvinsson L, Goadsby PJ, Olesen IL, Uddman R. CGRP, CGRP mRNA and CGRP1 receptor mRNA and release from the human trigeminovascular system. In Poyner D, Marshall I, Brain S, editors. *The CGRP family: Calcitonin gene-related peptide (CGRP), amylin, and adrenomedullin*. Georgetown: Landes Bioscience;2000: 167–171.

Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, Broessner G, Bonner JH, Zhang F, Sapra S, Picard H, Mikol DD, Lenz RA. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *N Engl J Med*. 2017 Nov 30;377(22):2123-2132.

Goadsby PJ, Dodick DW, Martinez JM, Ferguson MB, Oakes TM, Zhang Q, Skljarevski V, Aurora SK. Onset of efficacy and duration of response of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: a post-hoc analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019 Aug;90(8):939-944.

Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008 Apr 26;336(7650):924-6.

Guyatt GH, Drummond R, Meade MO, Cooke DJ, editors. *Users'Guides to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice*, 3rd ed. New York: McGraw-Hill Education, 2015.

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*. 2022 Jan 11;12:820006.

Iannone LF, Fattori D, Benemei S, Chiarugi A, Geppetti P, De Cesaris F. Long-Term Effectiveness of Three Anti-CGRP Monoclonal Antibodies in Resistant Chronic Migraine Patients Based on the MIDAS score. *CNS Drugs*. 2022 Feb;36(2):191-202.

Iannone LF, Burgalassi A, Vigani G, Tabasso G, De Cesaris F, Chiarugi A, Geppetti P. Switching anti-CGRP(R) monoclonal antibodies in multi-assessed non-responder patients and implications for ineffectiveness criteria: A retrospective cohort study. *Cephalalgia*. 2023 Apr;43(4):3331024231160519

Israel H., Neeb L., Reuter U. CGRP monoclonal antibodies for the preventative treatment of migraine. *Curr. Pain Headache Rep*. 2018; 22:38.

Jančuljak D, Petravić D, Mahović Lakušić D, Bačić Baronica K, Bačić Kes V. Smjernice za profilaktičko liječenje botulinskim toksinom tipa A u bolesnika s kroničnom migrenom.a *Liječ Vjes* 2019; 141: 255-261

Katsuki M, Kashiwagi K, Kawamura S, Koh A. Monoclonal Antibodies Against the Calcitonin Gene-Related Peptide and Its Receptor in Japanese Adolescents With Migraines. *Cureus*. 2023 Jan 12;15(1):e33689.

Kosinski M, Bayliss MS, Bjorner JB, Ware JE Jr, Garber WH, Batenhorst A, Cady R, Dahlöf CG, Dowson A, Tepper S. A six-item short-form survey for measuring headache impact: the HIT-6. *Qual Life Res*. 2003 Dec;12(8):963-74.

Koumprentziotis IA, Mitsikostas DD. Therapies targeting CGRP signaling for medication overuse headache. *Curr Opin Neurol*. 2022 Jun 1;35(3):353-359.

Kwon S, Gil YE, Lee MJ. Real-world efficacy of galcanezumab for the treatment of migraine in Korean patients. *Cephalalgia*. 2022 Jul;42(8):705-714.

Lee MJ, Al-Karagholi MA-M, Reuter U. New migraine prophylactic drugs: Current evidence and practical suggestions for non-responders to prior therapy. *Cephalalgia*. 2023;43(2).

Lipton RB, Goadsby PJ, Smith J, Schaeffler BA, Biondi DM, Hirman J, Pederson S, Allan B, Cady R. Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2. *Neurology*. 2020 Mar 31;94(13):e1365-e1377.

López-Moreno Y, Castro-Sánchez MV, García-Trujillo L, Serrano-Castro P. Fracaso de un anticuerpo monoclonal anti-CGRP en el tratamiento de la migraña. ¿Tiene sentido probar otro? [Failure of an anti-CGRP monoclonal antibody in the treatment of migraine. Is it worthwhile trying another one?]. *Rev Neurol*. 2022 Aug 16;75(4):87-91. Spanish.

McAllister PJ, Turner I, Reuter U, Wang A, Scanlon J, Klatt J, Chou DE, Paiva da Silva Lima G. Timing and durability of response to erenumab in patients with episodic migraine. *Headache*. 2021 Nov;61(10):1553-1561.

McCulloch J, Uddman R, Kingman TA, Edvinsson L. Calcitonin gene-related peptide: functional role in cerebrovascular regulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1986; 83(15), 5731–5735.

Murray AM, Stern JI, Robertson CE, Chiang CC. Real-World Patient Experience of CGRP-Targeting Therapy for Migraine: a Narrative Review. *Curr Pain Headache Rep*. 2022 Oct;26(10):783-794.

Negro A, Martelletti P. Gepants for the treatment of migraine. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2019; 28(6), 555–567.

Olesen J, Diener HC, Husstedt IW, Goadsby PJ, Hall D, Meier U, Pollentier S, Lesko LM; BIBN 4096 BS Clinical Proof of Concept Study Group. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *N Engl J Med*. 2004 Mar 11;350(11):1104-10.

Overeem LH, Raffaelli B, Mecklenburg J, Kelderman T, Neeb L, Reuter U. Indirect Comparison of Topiramate and Monoclonal Antibodies Against CGRP or Its Receptor for the Prophylaxis of Episodic Migraine: A Systematic Review with Meta-Analysis. *CNS Drugs*. 2021 Aug;35(8):805-820.

Overeem LH, Peikert A, Hofacker MD, Kamm K, Ruscheweyh R, Gendolla A, Raffaelli B, Reuter U, Neeb L. Effect of antibody switch in non-responders to a CGRP receptor antibody treatment in migraine: A multi-center retrospective cohort study. *Cephalalgia*. 2022 Apr;42(4-5):291-301.

Pensato U, Baraldi C, Favoni V, Cainazzo MM, Torelli P, Querzani P, Pascazio A, Mascarella D, Matteo E, Quintana S, Asioli GM, Cortelli P, Pierangeli G, Guerzoni S, Cevoli S. Real-life assessment of erenumab in refractory chronic migraine with medication overuse headache. *Neurol Sci*. 2022 Feb;43(2):1273-1280.

Pensato U, Baraldi C, Favoni V, Mascarella D, Matteo E, Andrini G, Cainazzo MM, Cortelli P, Pierangeli G, Guerzoni S, Cevoli S. Detoxification vs non-detoxification before starting an anti-CGRP monoclonal antibody in medication overuse headache. *Cephalalgia*. 2022 Jun;42(7):645-653.

Raffaelli B, Terhart M, Fitzek MP, Lange KS, Mecklenburg J, Overeem LH, Siebert A, Storch E, Reuter U. Change of CGRP Plasma Concentrations in Migraine after Discontinuation of CGRP-(Receptor) Monoclonal Antibodies. *Pharmaceutics*. 2023 Jan 15;15(1):293.

Reuter U, Ehrlich M, Gendolla A, Heinze A, Klatt J, Wen S, Hours-Zesiger P, Nickisch J, Sieder C, Hentschke C, Maier-Peuschel M. Erenumab versus topiramate for the prevention of migraine - a randomised, double-blind, active-controlled phase 4 trial. *Cephalalgia*. 2022 Feb;42(2):108-118.

Sacco S, Amin FM, Ashina M, Bendtsen L, Deligianni CI, Gil-Gouveia R, Katsarava Z, MaassenVanDenBrink A, Martelletti P, Mitsikostas DD, Ornello R, Reuter U, Sanchez-Del-Rio M, Sinclair AJ, Terwindt G, Uluduz D, Versijpt J, Lampl C. 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 Jun 11;23(1):67.

Saely S, Croteau D, Jawidzik L, Brinker A, Kortepeter C. Hypertension: A new safety risk for patients treated with erenumab. *Headache*. 2021 Jan;61(1):202-208.

Sakai F, Suzuki N, Kim BK, Igarashi H, Hirata K, Takeshima T, Ning X, Shima T, Ishida M, Iba K, Kondo H, Koga N. Efficacy and safety of fremanezumab for chronic migraine prevention: Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial in Japanese and Korean patients. *Headache*. 2021 Jul;61(7):1092-1101

Sakai F, Suzuki N, Kim BK, Tatsuoka Y, Imai N, Ning X, Ishida M, Nagano K, Iba K, Kondo H, Koga N. Efficacy and safety of fremanezumab for episodic migraine prevention: Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial in Japanese and Korean patients. *Headache*. 2021 Jul;61(7):1102-1111.

Silberstein SD. Preventive Migraine Treatment. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2015 Aug;21(4 Headache):973-89.

Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N Engl J Med*. 2017;377:2113–2122.

Silvestro M, Tessitore A, Scotto di Clemente F, Battista G, Tedeschi G, Russo A. Additive Interaction Between Onabotulinumtoxin-A and Erenumab in Patients With Refractory Migraine. *Front Neurol*. 2021 Apr 8;12:656294.

Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, Ossipov MH, Kim BK, Yang JY. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia*. 2018 Jul;38(8):1442-1454.

Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, Carter JN, Ailani J, Conley RR. Evaluation of Galcanezumab for the Prevention of Episodic Migraine: The EVOLVE-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2018 Sep 1;75(9):1080-1088.

Steiner TJ, Jensen R, Katsarava Z, Linde M, MacGregor EA, Osipova V, Paemeleire K, Olesen J, Peters M, Martelletti P. Aids to management of headache disorders in primary care (2nd edition) : on behalf of the European Headache Federation and Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache. *J Headache Pain*. 2019;20(1):57.

Stewart WF, Lipton RB, Whyte J, Dowson A, Kolodner K, Liberman JN, Sawyer J. An international study to assess reliability of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score. *Neurology*. 1999 Sep 22;53(5):988-94.

Straube A, Stude P, Gaul C, Schuh K, Koch M. 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.

Tepper S, Ashina M, Reuter U, Brandes JL, Doležil D, Silberstein S, Winner P, Leonardi D, Mikol D, Lenz R. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2017 Jun;16(6):425-434.

Tzankova V, Becker WJ, Chan TLH. Pharmacologic prevention of migraine. *CMAJ*. 2023 Feb 6;195(5):E187-E192.

Varnado OJ, Manjelievskaia J, Ye W, Perry A, Schuh K, Wenzel R. Treatment Patterns for Calcitonin Gene-Related Peptide Monoclonal Antibodies Including Galcanezumab versus Conventional Preventive Treatments for Migraine: A Retrospective US Claims Study. *Patient Prefer Adherence*. 2022 Mar 29;16:821-839.

Vernieri F, Brunelli N, Messina R, Costa CM, Colombo B, Torelli P, Quintana S, Cevoli S, Favoni V, d'Onofrio F, Egeo G, Rao R, Filippi M, Barbanti P, Altamura C. Discontinuing monoclonal antibodies targeting CGRP pathway after one-year treatment: an observational longitudinal cohort study. *J Headache Pain*. 2021 Dec 18;22(1):154.

Vuković Cvetković V, Bašić Kes V, Šerić V, Vargek Solter V, Demarin V, Jančuljak D, Petravić D, Mahović Lakušić D, Hajnšek S, Lušić I, Bielen I, Bašić S, Sporiš D, Butković Soldo S, Antončić I. Evidence Based Guidelines for Treatment of Primary Headaches – 2012 Update. *Acta clinica Croatica* 2012;51.(3.):323-377.

Wang SJ, Roxas AA Jr, Saravia B, Kim BK, Chowdhury D, Riachi N, Tai MS, Tanprawate S, Ngoc TT, Zhao YJ, Mikol DD, Pandhi S, Wen S, Mondal S, Tenenbaum N, Hours-Zesiger P. 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 Nov;41(13):1285-1297.

Yadav S, Yadav YS, Goel MM, Singh U, Natu SM, Negi MP. 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.