

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑΣ: ΑΡΘΡΟ ΣΥΝΑΙΝΕΣΗΣ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑΣ

Θεόδωρος Σ. Κωνσταντινίδης¹, Χρύσα Αρβανίτη², Ερμιόνη Γιαννούλη³, Θεμιστοκλής Καλαμάτας³, Ευαγγελία Καραρίζου⁴, Ευάγγελος Κουρεμένος⁵, Δημήτριος Ναούμης⁵, Νικόλαος Φάκας⁶, Δήμος-Δημήτριος Μητσικώστας⁴ & Ελληνική Εταιρεία Κεφαλαλγίας

¹ Δρ. Νευρολόγος, Κόρινθος

² Β' Νευρολογική Κλινική, Αττικό Νοσοκομείο, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

³ Νευρολογική Κλινική, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών

⁴ Α' Νευρολογική Κλινική, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

⁵ Νευρολογική Κλινική, 251 Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας, Αθήνα

⁶ Νευρολογική Κλινική, 401 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο, Αθήνα

Περίληψη

Το παρόν άρθρο συναίνεσης της Ελληνικής Εταιρείας Κεφαλαλγίας αποσκοπεί στη βελτίωση του ενδιαφέροντος και της γνώσης που σχετίζονται με τη διαγνωστική προσέγγιση και τη συμπτωματική και προφυλακτική θεραπευτική αντιμετώπιση της ημικρανίας. Στις νέες θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνονται τα μονοκλωνικά αντισώματα, αλλά και πληθώρα νέων συσκευών που διατίθενται ή επίκειται να διατεθούν στην ελληνική αγορά. Λόγω του υψηλού κόστους των νέων φαρμακευτικών θεραπειών, η τοποθέτησή τους στον θεραπευτικό αλγόριθμο είναι πολυπαραγοντική και απαιτεί σύσταση και συναίνεση. Για τη συμπτωματική θεραπεία των ήπιων ημικρανιών συνιστάται η χορήγηση απλών αναλγητικών υψηλής δόσης, ενώ για μέτριες έως σοβαρές ημικρανίες πρέπει να συνταγογραφούνται μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη ή τριπτάνες ή και τα δύο μαζί, παράλληλα με ένα φάρμακο διάσωσης (όπως υποδόρια σουματριπτάνη). Η προληπτική θεραπεία πρώτης γραμμής της επεισοδιακής ημικρανίας περιλαμβάνει τοπιραμάτη (25-100 mg/d), προπρανολόλη (40-240 mg/d), μετοπρολόλη (50-200 mg/d), καντεσαρτάνη (16-32 mg/d), φλουναριζίνη (5-10 mg/d) και βαλπροϊκό (500-1800 mg/d). Η αντίστοιχη για τη χρόνια ημικρανία περιλαμβάνει φάρμακα με χαμηλότερο επίπεδο τεκμηρίωσης, δηλαδή τοπιραμάτη (100-200 mg/d), φλουναριζίνη (5-10 mg/d), βαλπροϊκό (500-1800 mg/d) και βενλαφαξίνη (150 mg/d). Τα μονοκλωνικά αντί-CGRP αντισώματα και η βοτουλινική τοξίνη-A μπορούν να χορηγηθούν ως θεραπεία δεύτερης γραμμής στη χρόνια ημικρανία, μετά από δύο προηγούμενες αποτυχίες θεραπειών πρώτης γραμμής (λόγω αναποτελεσματικότητας ή δυσανεξίας). Επιπλέον, τα μονοκλωνικά αντισώματα τα συνιστούμε και στην επεισοδιακή ημικρανία υψηλής συχνότητας (≥ 8 ημέρες ημικρανίας ανά μήνα) μετά από δύο αποτυχημένες αγωγές πρώτης γραμμής. Τέλος, διάφορες συσκευές νευροδιέγερσης ή συμπληρώματα διατροφής μπορούν να συσταθούν στους ημικρανικούς που δεν συναινούν στη λήψη φαρμάκων ή εμφανίζουν αντενδείξεις, ανεπιθύμητες ενέργειες ή αναποτελεσματικότητα.

Λέξεις ευρετηρίου: άρθρο συναίνεσης, ημικρανία, βοτουλινική τοξίνη, CGRP, μονοκλωνικά αντισώματα, θεραπεία, διάγνωση

CONSENSUS STATEMENT OF THE HELLENIC HEADACHE SOCIETY ON THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF MIGRAINE

Theodoros S. Constantinidis¹, Chrysa Arvaniti², Ermioni Giannouli³, Themistoklis Kalamatas³, Evangelia Kararizou⁴, Evangelos Kouremenos⁵, Dimitrios Naoumis⁵, Nikolaos Fakas⁶, Dimos D. Mitsikostas⁴ & the Hellenic Headache Society

¹ Neurologist, Korinthos, Greece,

² Second Neurology Department, School of Medicine, National & Kapodistrian University of Athens, Attikon Hospital, Athens, Greece

³ Department of Neurology, Athens Medical Center, Athens, Greece

⁴ First Neurology Department, School of Medicine, National & Kapodistrian University of Athens, Aeginition Hospital

⁵ Neurology Department, 251 Air Force General Hospital, Athens, Greece

⁶ Neurology Department, 401 General Military Hospital, Athens, Greece

Abstract

Migraine is one of the most prevalent diseases in medicine. The annual prevalence in Greece is about 8% in the age group 18-70 years old. In many cases of migraine attacks, when the intensity of pain is severe and the headache is refractory to acute treatment, then the functionality of the patient is ruined and becomes equivalent to tetraplegia. The collective disability of all migraineurs, measured in years lived with disability, ranks migraine second among all medical disorders and first in under 50s. Only a small minority of migraineurs seeks medical help, while the rest remain undiagnosed and untreated. The present consensus of experts guided by the Hellenic Headache Society aims to increase migraine awareness in Greece, to support Greek practitioners who are engaged in migraine diagnosis and treatment and to offer to the patients the most individualized treatment option. Symptomatic treatment of mild cases should begin with high-dose simple analgesics. For moderate to severe cases non-steroidal anti-inflammatory drugs or triptans or a combination of both should be prescribed, along with a rescue medication (e.g. subcutaneous sumatriptan). First line preventative treatment for episodic migraine includes topiramate (25-100 mg/d), propranolol (40-240 mg/d), metoprolol (50-200 mg/d), candesartan (16-32 mg/d) flunarizine (5-10 mg/d) and valproate (500-1800 mg/d). First line preventative treatment for chronic migraine includes drugs with lower level of evidence, namely topiramate (100-200 mg/d), flunarizine (5-10 mg/d), valproate (500-1800 mg/d), and venlafaxine (150 mg/d). The anti-CGRP monoclonal antibodies (mAbs) and Botulinum Toxin A may be administered as second line treatment for chronic migraine, following two previous preventative treatment failures (either due to ineffectiveness or intolerance). In addition, anti-CGRP mAbs may be administered in high frequency episodic migraine, defined by ≥ 8 migraine days per month and ≤ 14 . Finally, various neurostimulation devices, as well as food supplements may be offered to the migraineurs with drug avoidance behavior, or drug intolerance, contraindication or ineffectiveness.

Key words: consensus, migraine, botulinum toxin, CGRP, monoclonal antibodies, treatment, diagnosis

Εισαγωγή

Η ημικρανία είναι μία από τις συχνότερες παθήσεις της ιατρικής. Ο παγκόσμιος ετήσιος επιπολασμός της είναι 14,7% [1], δηλαδή, περίπου ένας στους 7 στο γενικό πληθυσμό πάσχει από ημικρανία. Σαφώς συχνότερα προσβάλλονται οι γυναίκες. Ο λόγος γυναικών: ανδρών κυμαίνεται από 2:1 ως 3:1 [2].

Η ένταση του ημικρανικού πόνου είναι εξ ορισμού μέτρια έως ισχυρή [3], με συνέπεια να δημιουργεί, κατά κανόνα, έκπτωση της λειτουργικότητας των ασθενών στις δραστηριότητες της καθημερινής τους ζωής. Όταν

μάλιστα είναι ισχυρή έντασης και δεν υφίσταται, εν μέρει ή πλήρως, με συμπτωματική θεραπεία (όπως αναλγητικά, τριπτάνες κ.λπ.) ή αυτή δεν είναι διαθέσιμη τη στιγμή που χρειάζεται, τότε η έκπτωση της λειτουργικότητας των ημικρανικών ασθενών, όπως την ποσοτικοποίησε η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (Π.Ο.Υ.), είναι ισοδύναμη με αυτήν της τετραπληγίας ή της ψύχωσης ή της άνοιας [4]. Αξίζει να σημειωθεί ότι, αυτός ο βαθμός έκπτωσης της λειτουργικότητας, δηλαδή της προσωρινής αναπηρίας, κρίνεται από την Π.Ο.Υ. μεγαλύτερος από τον αντίστοιχο της παραπληγίας ή της σθηθαγικής κρίσης [4].

Ο συνολικός μέσος χρόνος των ημερών της προαναφερθείσας αναπηρίας, πολλαπλασιασμένος με τον επιπολασμό της νόσου, αποδίδει το μέτρο της συλλογικής αναπηρίας της (εν αντιθέσει με την ατομική αναπηρία του κάθε ασθενούς) και ο δείκτης αυτός ονομάζεται Έτη Διαβίωσης με Αναπηρία (ΕΔΑ, Years Lived with Disability, YLDs). Με βάση τον δείκτη ΕΔΑ, η ημικρανία κατατάσσεται από την Π.Ο.Υ. ως δεύτερη αιτία αναπηρίας, ανάμεσα στο σύνολο των παθήσεων και συνδρόμων της ιατρικής [5]. Στην ηλικιακή όμως ομάδα κάτω των 50 ετών η ημικρανία αποτελεί την πρώτη αιτία αναπηρίας παγκοσμίως, με βάση το δείκτη ΕΔΑ [6].

Το τεράστιο αυτό φορτίο της αναπηρίας επωμίζονται και οι περίπου 610.000 ημικρανικοί ασθενείς, ηλικίας 18-70 ετών, που καταγράφηκε ότι υπάρχουν στην Ελλάδα, από την επιδημιολογική μελέτη της Ελληνικής Εταιρείας Κεφαλαλγίας (ΕΕΚ) [7].

Ακριβώς για τον περιορισμό της αναπηρίας αυτής και των τεράστιων κοινωνικών και οικονομικών της επιπτώσεων, η αναγκαιότητα γρήγορης και ορθής διάγνωσης και θεραπείας της ημικρανίας τίθεται σε πρώτη προτεραιότητα.

Μέθοδος

Μια ομάδα 9 μελών (οι συγγραφείς του παρόντος άρθρου) της ΕΕΚ ανέλαβε την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, σχετικές με τη διαγνωστική διερεύνηση και θεραπευτική προσέγγιση των ημικρανικών ασθενών, όπως αυτή υποδεικνύεται από τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ομοσπονδίας Νευρολογικών Εταιρειών (EFNS) [8, 9], η οποία πλέον ενσωματώθηκε στην Ευρωπαϊκή Ακαδημία Νευρολογίας (ΕΑΝ), καθώς και της Ευρωπαϊκής Ομοσπονδίας Κεφαλαλγίας (ΕΗΦ) [10, 11]. Επιπλέον, προστέθηκαν επιμέρους επικαιροποιήσεις, οι οποίες δημοσιεύτηκαν μετά από τις οδηγίες των ευρωπαϊκών εταιρειών [12, 13]. Το σύνολο των βιβλιογραφικών αυτών δεδομένων προσαρμόστηκε

στην ιδιαιτερότητα των προτιμήσεων των Ελλήνων ασθενών, όπως αυτές καταγράφηκαν σε προηγούμενη επιδημιολογική μελέτη της ΕΕΚ [14]. Συνολικά ολοκληρώθηκαν επτά συναντήσεις (με φυσική παρουσία ή ηλεκτρονικές) και το τελικό άρθρο συναίνεσης δημοσιεύτηκε ήδη στο επίσημο περιοδικό της ΕΗΦ [15]. Το παρόν άρθρο συναίνεσης αποτελεί προσαρμογή των κεντρικών διαγνωστικών και θεραπευτικών αρχών της ΕΕΚ, όπως αυτές συζητήθηκαν και αποφασίστηκαν, για τους Έλληνες νευρολόγους και το σύνολό του δεν αποτελεί ακριβή μετάφραση του ήδη δημοσιευθέντος.

Διάγνωση της ημικρανίας

Η διάγνωση της ημικρανίας γίνεται σύμφωνα με τα κριτήρια της Διεθνούς Εταιρείας Κεφαλαλγίας (ΙΗΣ), όπως αυτά διατυπώθηκαν στην τρίτη διεθνή ταξινόμηση των διαταραχών κεφαλαλγίας (ICHD-3) και απεικονίζονται στον πίνακα 1 [3]. Ομοίως τα διαγνωστικά κριτήρια της χρόνιας ημικρανίας απεικονίζονται στον πίνακα 2 [3].

Είναι σαφές ότι η διάγνωση της ημικρανίας βασίζεται στο λεπτομερές ιστορικό και την αρνητική αντικειμενική νευρολογική εξέταση, δεδομένου ότι δεν έχουν ως σήμερα ταυτοποιηθεί βιολογικοί δείκτες για τη διάγνωσή της.

Ώς τις πρωτοπαθείς κεφαλαλγίες, όπως η ημικρανία, ο παρακλινικός έλεγχος ενδείκνυται σε ειδικές περιπτώσεις, προκειμένου να αποκλειστούν άλλες παθήσεις που μιμούνται τον ημικρανικό φαινότυπο. Η ΕΗΦ δημοσίευσε κατευθυντήριες οδηγίες σχετικές με τη διενέργεια παρακλινικού ελέγχου στις περιπτώσεις που ο ημικρανικός φαινότυπος μπορεί να υποκρύπτει υποκείμενη παθολογία [12, 15] και συνοψίζονται στον πίνακα 3.

Τα κλινικά όμως χαρακτηριστικά που πρέπει να αξιολογήσουμε σαν προειδοποιητικά άλλης υποκείμενης παθολογικής διεργασίας και να προβούμε στον κατάλληλο έλεγχο απεικονίζονται στον πίνακα 4.

Πίνακας 1. Διαγνωστικά κριτήρια της ημικρανίας σύμφωνα με την ICHD-3 [3]

- | |
|---|
| <p>A. Τουλάχιστον 5 κρίσεις, οι οποίες πληρούν τα κριτήρια B-Δ.</p> <p>B. Κρίσεις κεφαλαλγίας διάρκειας 4-72 ωρών (χωρίς θεραπεία ή μετά από αποτυχία της θεραπείας).</p> <p>Γ. Η κεφαλαλγία έχει τουλάχιστον 2 από τα παρακάτω 4 χαρακτηριστικά:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Μονόπλευρη εντόπιση του πόνου 2. Σφύζοντα χαρακτήρα 3. Μέτρια ή ισχυρή ένταση. 4. Επιδεινώνεται με συννησιμένη σωματική δραστηριότητα (π.χ. περπάτημα ή ανέβασμα σκάλας) ή οδηγεί σε αποφυγή της. <p>Δ. Κατά τη διάρκεια της κεφαλαλγίας υπάρχει ένα από τα παρακάτω:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ναυτία ή/και έμετος. 2. Φωτοφοβία και ηχοφοβία <p>E. Δεν εξηγείται καλύτερα από άλλη διάγνωση της ICHD-3</p> |
|---|

Πίνακας 2. Διαγνωστικά κριτήρια της χρόνιας ημικρανίας σύμφωνα με την ICHD-3 [3]

- A.** Κεφαλαλγία (όμοια με τύπου τάσεως ή/και όμοια με ημικρανία), για ≥ 15 μέρες ανά μήνα, για >3 μήνες, η οποία πληροί τα κριτήρια B και Γ.
- B.** Προσβάλλει ασθενή που είχε τουλάχιστον 5 κρίσεις κεφαλαλγίας που πληρούσαν τα κριτήρια B-Δ της 1.1 *Ημικρανίας χωρίς αύρα* ή/και κριτήρια B και Γ της 1.2 *Ημικρανίας με αύρα*.
- Γ.** Για ≥ 8 μέρες ανά μήνα, επί >3 μήνες, πληροί οποιοδήποτε από τα παρακάτω:
1. τα κριτήρια Γ και Δ της 1.1 *Ημικρανίας χωρίς αύρα*
 2. τα κριτήρια B και Γ της 1.2 *Ημικρανίας με αύρα*
 3. πιστεύει ο ασθενής ότι η κεφαλαλγία του κατά την έναρξή της ήταν ημικρανία και υποχωρούσε με τη χρήση μιας τριπτάνης ή ενός παράγωγου της εργοταμίνης.
- Δ.** Δεν εξηγείται καλύτερα από άλλη διάγνωση της ICHD-3

Πίνακας 3. Συνιστώμενος παρακλινικός έλεγχος σε συγκεκριμένες περιπτώσεις ημικρανίας

Κωδικός ICHD-3	Τύπος Ημικρανίας	Συνιστώμενες εξετάσεις
1.1	Ημικρανία χωρίς αύρα	Καμία
	Συχνή επεισοδιακή ημικρανία	MRI [†] εγκεφάλου, Υπερηχογράφημα καρωτίδων ή MRA [†] , TKE [†]
1.2	Ημικρανία με αύρα	MRI [†] εγκεφάλου
1.2.2	Ημικρανία με στελεχιαία αύρα	MRI & MRA εγκεφάλου, ΗΕΓ [†] , Υπερηχογράφημα καρωτίδων και σπονδυλικών αρτηριών/ή CTA ή MRA [†] Γενετικός έλεγχος [†]
1.2.3	Ημιπληγική ημικρανία	MRI & MRA εγκεφάλου, Γενετικός έλεγχος
1.2.4	Αμφιβληστροειδική ημικρανία	MRI & MRA εγκεφάλου, Οφθαλμολογική εκτίμηση
1.3	Χρόνια ημικρανία	MRI εγκεφάλου με Gd & MRV [†] , Βυθοσκόπηση [†] , ΟΝΠ, Πολυκαταγραφή [†] ύπνου
1.4	Επιπλοκές ημικρανίας	MRI εγκεφάλου
1.4.2	Εμμένουσα αύρα χωρίς έμφρακτο	Επείγουσα CT ή MRI εγκεφάλου (Υπερηχογράφημα καρωτίδων και σπονδυλικών αρτηριών/ή CTA ή MRA [†] , TKE [†])
1.4.3	Ημικρανικό έμφρακτο	MRI & MRA εγκεφάλου, υπερηχογράφημα καρωτίδων και σπονδυλικών αρτηριών/ή CTA ή MRA
1.4.4	Επιληπτικές κρίσεις πυροδοτούμενες από ημικρανική αύρα	Επαναλαμβανόμενα ΗΕΓ ή βίντεο-ΗΕΓ
1.5	Πιθανή ημικρανία	MRI [†] εγκεφάλου
1.6	Επεισοδιακά σύνδρομα πιθανόν σχετιζόμενα με ημικρανία	Γαστρεντερολογικός έλεγχος

[†] Υποδηλώνει ειδικές συνθήκες. MRI: Μαγνητική τομογραφία, MRA: Μαγνητική αγγειογραφία, MRV: Μαγνητική φλεβογραφία, Gd: Gadolinium, CT: Αξονική τομογραφία, ΗΕΓ: Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, TKE: Ταχύτητα καθίζσεως ερυθρών αιμοσφαιρίων. ΟΝΠ: οσφυονωτιαία παρακέντηση.

Προσαρμογή του πίνακα από τις [12] και [15].

Θεραπεία της ημικρανίας

Η θεραπεία της ημικρανίας αφορά αφενός την αντιμετώπιση της οξείας φάσης του ημικρανικού πόνου (συμπτωματική θεραπεία) και αφετέρου την προληπτική χορηγούμενη (προφυλακτική) αγωγή. Η θεραπεία μπορεί να είναι φαρμακευτική, αλλά και μη φαρμακευτική, όπως η νευροδιέγερση και τα συμπληρώματα διατροφής.

4.1. Συμπτωματική θεραπεία της ημικρανίας

Η αντιμετώπιση της οξείας φάσεως πρέπει να ξεκινάει με την πρώτη αναγνώριση από τον ασθενή της έναρξης της ημικρανικής του κρίσης. Η καθυστέρημένη έναρξη μειώνει την αποτελεσματικότητα κάθε διαθέσιμης αγωγής.

Αν η ένταση του πόνου είναι ήπια έως μέτρια, δη-

Πίνακας 4. Κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών με κεφαλαλγία, που υποδεικνύουν πιθανή υποκείμενη διαταραχή

- Κεφαλαλγία της οποίας η ένταση μεγιστοποιείται σε λιγότερο από 5 λεπτά.
- Εμφάνιση νέου τύπου κεφαλαλγίας, εν αντιθέσει με την επιδείνωση προϋπάρχοντος.
- Αλλαγή ενός σταθερού προτύπου προϋπάρχουσας κεφαλαλγίας (π.χ. αλλαγή προτύπου από κεφαλαλγία με κρίσεις διάρκειας < 24ωρου, που επαναλαμβάνονται 2-4 φορές το μήνα, σε κεφαλαλγία προοδευτικά επιδεινούμενης έντασης στη διαδρομή εβδομάδων ή μηνών).
- Κεφαλαλγία που εμφανίζεται, επιδεινώνεται ή υποχωρεί ανάλογα με τη στάση του σώματος (π.χ. την ανόρθωση ή την κατάκλιση).
- Κεφαλαλγία που αφυπνίζει τον ασθενή από τον ύπνο.
- Κεφαλαλγία της οποίας η έναρξη και επιδείνωση πυροδοτείται από τη φυσική δραστηριότητα ή τη δοκιμασία Valsalva (π.χ. γέλιο, βήχας, ανύψωση βάρους).
- Πρώτη έναρξη της κεφαλαλγίας σε ηλικία ≥ 50 ετών.
- Συνύπαρξη με την κεφαλαλγία εστιακών νευρολογικών συμπτωμάτων ή σημείων.
- Ιστορικό τραύματος, χρονικά σχετιζόμενο με την κεφαλαλγία.
- Η συνύπαρξη πυρετού ή η στενή χρονική σχέση του με την κεφαλαλγία.
- Η συνύπαρξη επιληπτικών κρίσεων ή η στενή χρονική σχέση τους με την κεφαλαλγία.
- Θετικό ιστορικό κακοήθειας.
- Ιστορικό HIV ή άλλης πρόσφατης λοίμωξης.

Προσαρμογή του πίνακα από τις [12] και [15].

λαδή βαθμολογείται < 6/10 στη VAS και έχει σχετικά μικρή διάρκεια (<12 ώρες) τότε μπορεί να χορηγηθεί 1gr paracetamol ή 1gr aspirin [8]. Επί συνοδού ναυτίας μπορεί να συγχρηγηθεί metoclopramide ή domperidone.

Αν η ένταση του πόνου είναι > 6 στη VAS τότε συνιστούμε μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη-αναλγητικά (NSAIDs) ή τριπτάνες [8]. Από τα NSAIDs τεκμηρίωση επιπέδου Α διαθέτει η Naproxen 500-1000mg, η Ibuprofen 200mg-800mg, Diclofenac 50mg-100mg και επιπέδου Β το Tolfenamic Acid 200mg [8].

Εναλλακτικά των NSAIDs, είτε λόγω αναποτελεσματικότητάς τους είτε λόγω αντενδείξεων, είτε λόγω μειωμένης ανοχής μπορεί να χρησιμοποιηθούν οι τριπτάνες. Το 10%-40% των ασθενών, που παρουσίασαν ύφεση του πόνου κατά τις πρώτες 2 ώρες μετά από τη λήψη τριπτάνης, υποτροπιάζει εντός 24-48 ωρών. Η επανάληψη χορήγησης της ίδιας τριπτάνης στην υποτροπή είναι κατά κανόνα επιτυχής. Αν όμως η πρώτη χρήση της ήταν αποτυχημένη, τότε η επανάληψη της αποτυχίας είναι σχεδόν βέβαιη και η επαναχορήγησης της πρέπει να αποφεύγεται. Στην περίπτωση αυτή η συγχρήγηση τριπτάνης και NSAID (π.χ. Naproxen 500 mg και Sumatriptan 100 mg) έχει ισχυρότερο αναλγητικό αποτέλεσμα και λιγότερες υποτροπές [18].

Στις περιπτώσεις που οι per os αυτές αγωγές αποτυγχάνουν (κάτι που δεν είναι σπάνιο), οι ασθενείς πρέπει να έχουν προμηθευτεί και να έχουν διαθέσιμες

στο σπίτι τις εναλλακτικές θεραπείες διάσωσης, όπως η υποδόρια sumatriptan, τα υπόθετα ή τα ενδομυϊκά χορηγούμενα NSAIDs (όπως Diclofenac 75 mg ενδομυϊκά) [15].

Στην περίπτωση του status migrainosus η ενδοφλέβια χορήγηση κορτικοστεροειδών είναι βοηθητική σε αρκετές περιπτώσεις [8]. Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθούν σε ενδοφλέβια χορήγηση τόσο το Valproate [19] όσο και ο συνδυασμός Tramadol/Paracetamol [20]. Όσον αφορά τη χρήση άλλων ναρκωτικών αναλγητικών (πχ ενέσιμη morphine ή hydromorphone), η ΕΕΚ συνιστά την αποφυγή τους.

Ο πίνακας 5 συνοψίζει τους κανόνες χρήσης των φαρμακευτικών συμπτωματικών θεραπειών της ημικρανίας.

4.2. Προφυλακτική θεραπεία της ημικρανίας

Η προφυλακτική αγωγή χορηγείται όταν η ύφεση των ημικρανικών κρίσεων δεν είναι επιτυχής με τις αγωγές οξείας φάσεως και η συχνότητα, ένταση και διάρκειά τους είναι μη ανεκτή από τον ασθενή. Επειδή ακριβώς το όριο της μη ανοχής παρουσιάζει μεγάλη διακύμανση μεταξύ των ασθενών, η ΕΕΚ κρίνει ότι δεν πρέπει να τίθεται χρονικό όριο-κατώφλι ορισμένου αριθμού ημερών ημικρανίας για την έναρξη της προφυλακτικής αγωγής, αλλά να συναποφασίζεται με τον ασθενή, εξατομικεύοντας στην εκάστοτε ιδιαιτερότητά του.

Πίνακας 5. Οδηγίες για τη χρήση απλών αναλγητικών, μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, τριπτανών ή συνδυασμών τους, για τη συμπτωματική θεραπεία της ημικρανίας

- Οι γιατροί, για τη λήψη της θεραπευτικής τους απόφασης, θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τις προτιμήσεις των ασθενών, τις ιδιαιτερότητες του τρόπου ζωής τους και τις προσωπικές τους προσδοκίες.
- Για τη συμπτωματική θεραπεία των ήπιων ημικρανιών (μέτριας συνήθως έντασης) συνιστούμε την per os λήψη 1gr παρακεταμόλης ή ασπιρίνης.
- Στους ημικρανικούς ασθενείς που έχουν αποτύχει η ασπιρίνη ή η παρακεταμόλη ή δεν μπορούν να τα λάβουν λόγω άλλης συννοσηρότητας ή έχουν εμφανίσει ανεπιθύμητες ενέργειες ή παρουσιάζουν μειωμένη ανοχή σ' αυτά, αλλιώς και σε αυτούς που οι ημικρανικές τους κρίσεις είναι μέτριας έως σοβαρής έντασης, συνιστούμε την per os λήψη τριπτανών ή ΜΣΑΦ ή συνδυασμό τους, λαμβάνοντας πάντα υπόψη τις πιθανές συννοσηρότητες και την ανοχή των ασθενών στα φάρμακα αυτά.
- Αν οι ημικρανικές κρίσεις υποτροπιάζουν παρά την μερική ή πλήρη αρχική τους ύφεση (σύννηθες χρονικό κριτήριο ύφεσης οι 2 ώρες μετά τη λήψη της αγωγής), τότε συνιστούμε τη λήψη τριπτανών μακράς διάρκειας, όπως: Almotriptan, Frovatriptan ή Naratriptan.
- Αν οι ημικρανικές κρίσεις δεν υφίστανται παρά τη λήψη τριπτανών υψηλής αποτελεσματικότητας, όπως Eletriptan 40 mg ή 80 mg ή Rizatriptan 10 mg, τότε συνιστούμε το συνδυασμό τριπτάνης και ΜΣΑΦ, όπως πχ Sumatriptan 50 ή 100 mg με Naproxen 500mg.
- Όλες οι διαθέσιμες τριπτάνες διαφέρουν μεταξύ τους στην αποτελεσματικότητα, τη φαρμακοκινητική και τις ανεπιθύμητες δράσεις. Η αποτυχία μιας τριπτάνης δε συνεπάγεται την αποτυχία όλης της κατηγορίας των τριπτανών. Μπορεί να δοκιμαστεί αλλαγή από μία τριπτάνη σε άλλη με επίτευξη της θεραπευτικής επιτυχίας στη 1^η ή 2^η αλλαγή.
- Ακόμη και αν υπάρχει επιτυχής θεραπευτική αντιμετώπιση με κάποια από τις τριπτάνες ή και τα υπόλοιπα αναλγητικά, η επαναληψιμότητα της επιτυχούς θεραπείας δεν είναι εξασφαλισμένη. Για το λόγο αυτό, πρέπει να παρέχουμε σε όλους τους ασθενείς θεραπεία διάσωσης, την οποία θα έχουν διαθέσιμη όταν βρεθούν στην κατάσταση της θεραπευτικής αποτυχίας. Τέτοιες είναι η υποδόρια χορήγηση Sumatriptan ή τα υπόθετα ΜΣΑΦ.
- Οι θεράποντες ιατροί πρέπει να καθοδηγήσουν τους ασθενείς στην περιορισμένη χρήση των φαρμάκων της συμπτωματικής θεραπείας της ημικρανίας. Συγκεκριμένα, η χρήση των τριπτανών ή συνδυασμών φαρμάκων, δεν πρέπει να είναι συχνότερη από δύο φορές την εβδομάδα, ενώ των απλών αναλγητικών και των ΜΣΑΦ δεν πρέπει να είναι συχνότερη από τρεις φορές την εβδομάδα. Έτσι θα αποφύγουμε την εμφάνιση κεφαλαλγίας από κατάχρηση αναλγητικών, που εμφανίζεται όταν η χρήση των προαναφερθέντων φαρμάκων είναι μεγαλύτερη από 10 και 15 μέρες το μήνα, αντίστοιχα [3].
- Οι θεράποντες ιατροί πρέπει επίσης να καθοδηγήσουν τους ημικρανικούς ασθενείς να κατανοήσουν ότι η συμπτωματική αυτή θεραπεία της ημικρανίας είναι μόνο ένα μικρό μέρος της συνολικής θεραπευτικής διαχείρισης, η οποία επίσης περιλαμβάνει την προφυλακτική φαρμακοθεραπεία, την αλλαγή του τρόπου ζωής και τις μη-φαρμακευτικές παρεμβάσεις. Όλα αυτά εξατομικευμένα και προσαρμοσμένα στις ιδιαιτερότητες του κάθε ασθενή.

ΜΣΑΦ: μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Προσαρμογή του πίνακα από την [15].

4.2.1. Επεισοδιακή ημικρανία

Οι διαθέσιμες φαρμακευτικές προφυλακτικές αγωγές, όπως αυτές προτείνονται από την EHF [8], με επίπεδο σύστασης Α και Β, σύμφωνα με το βαθμό τεκμηρίωσής τους, τόσο για την επεισοδιακή όσο και για τη χρόνια ημικρανία, απεικονίζονται στον πίνακα 6. Το σημαντικότερο όφελος της προφυλακτικής αγωγής είναι η αποτροπή μετάπτωσης της επεισοδιακής σε χρόνια ημικρανία. Τον κίνδυνο αυτό διατρέχουν περισσότερο οι ασθενείς των οποίων η συχνότητα των ημικρανικών τους κρίσεων (μετρημένη σε μέρες ημικρανίας ανά μήνα) πλησιάζει αυτήν της χρόνιας ημικρανίας (≥ 15 μέρες ανά μήνα). Για το λόγο αυτό η

ΕΕΚ υιοθετεί τη διάκριση της επεισοδιακής ημικρανίας σε υψηλής συχνότητας (≥ 8 και ≤ 14 μέρες ημικρανίας ανά μήνα) και χαμηλής συχνότητας (< 8 μέρες ημικρανίας ανά μήνα).

Το νεότερο διαθέσιμο θεραπευτικό οπλοστάσιο που προστέθηκε στην προφυλακτική θεραπεία της επεισοδιακής ημικρανίας είναι τα αντι-CGRP μονοκλωνικά αντισώματα: Erenumab, Fremanezumab, Galcanezumab (βλέπε παρακάτω).

Η έναρξη της προφυλακτικής αγωγής συνιστούμε να ξεκινάει με εξατομικευμένες επιλογές του πίνακα 6. Αν αποτύχουν τουλάχιστον δύο προφυλακτικές αγωγές και ο ασθενής παρουσιάζει υψηλής συχνότητας

Πίνακας 6. Συνιστώμενα φάρμακα 1^{ης} & 2^{ης} γραμμής στην προληπτική αντιμετώπιση της επεισοδιακής και χρόνιας ημικρανίας. Συστάσεις επιπέδου A & B

Κατηγορία και δραστική ουσία	Ημερήσια δόση (mg)	Επίπεδο σύστασης
Αντιυπερτασικά β-αναστολείς: Propranolol (1 ^{ης} γραμμής) † Metoprolol (1 ^{ης} γραμμής) †	40-240 50-200	A A
Αναστολείς αγγειοτενσίνης: Candesartan (1 ^{ης} γραμμής) †	16-32	A
Αναστολείς διαύλων Ca⁺⁺ Flunarizine (1 ^{ης} γραμμής)	5-10	A
Αντιεπιληπτικά Topiramate (1 ^{ης} γραμμής) † Valproate (1 ^{ης} γραμμής) †	25-100 500-1800	A A
Αντικαταθλιπτικά Amitriptyline † Venlafaxine (2 ^{ης} γραμμής) †	50-150 75-150	B B
Τριπτάνες (μόνο στην καταμηνία ημικρανία) Frovatriptan Zolmitriptan Naratriptan	5 (2.5mg x 2) 5-7.5 (2.5mg x 2 ή x 3) 2* (1mg x 2)	A B B
Αντιφλεγμονώδη Naproxen (2 ^{ης} γραμμής)	500-1000	B
Άλλα Petasites (2 ^{ης} γραμμής)	150	B

† Χρησιμοποιείται και στη χρόνια ημικρανία.

* Στην Ελλάδα διατίθενται μόνο tabl. 2.5 mg.

ημικρανία (όπως συνιστά και η EHF), τότε συνιστούμε τη χορήγηση μονοκλωνικών αντι-CGRP μονοκλωνικών αντισωμάτων (βλέπε παρακάτω την αιτιολόγηση).

4.2.2. Χρόνια ημικρανία

Στη χρόνια ημικρανία η ΕΕΚ συνιστά ως προφυλακτική αγωγή τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τον ίδιο σκοπό και στην επεισοδιακή ημικρανία, με ιδιαίτερη έμφαση στην Topiramate [21], Valproate [22], Flunarizine [23] και Venlafaxine. Η τελευταία έχει ανεπαρκή τεκμηρίωση στη χρόνια ημικρανία [24], αλλήλ η πολύ συχνή συνύπαρξη της χρόνιας ημικρανίας με κατάθλιψη την καθιστά αρκετά χρήσιμη. Ιδιαίτερης προσοχής χρήζει η χορήγηση του Valproate σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, όπου πρέπει να αποφεύγεται. Παρομοίως, πρέπει να αποφεύγεται η συγχορήγηση Topiramate και Propranolol, λόγω αποδεδειγμένης αναποτελεσματικότητας [25].

Η Βοτουλινική Τοξίνη Α (ΒΤΑ) από το 2013 έλαβε

επίσημη ένδειξη στη χρόνια ημικρανία, με σημαντικά καλύτερη τεκμηρίωση από τα προαναφερθέντα φάρμακα, βασισμένη σε δύο διπλά τυφλές κλινικές μελέτες, την PREEMPT-I και PREEMPT-II. Υπήρξε ωστόσο κριτική όσον αφορά την πραγματική ανοψία (τυφλότητα) μεταξύ του ενεργού και εικονικού φαρμάκου, λόγω της αντιληπτής μείωσης της ρυτίδωσης του μετώπου που το ενεργό φάρμακο, η ΒΤΑ, προκαλεί. Το κενό αυτό κάλυψε τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, κλινική δοκιμή [13], στην οποία συμμετείχαν 179 ασθενείς με χρόνια ημικρανία και κατάχρηση αναλγητικών, στο placebo σκέλος εφαρμόστηκε το πρωτόκολλο PREEMPT με έγχυση φυσιολογικού ορού σε όλα τα υπόλοιπα από τα 31-39 σημεία έγχυσης, εκτός των μετωπιαίων, όπου έγινε έγχυση 2.5 μονάδων ΒΤΑ ανά σημείο και συνολικά στους μετωπιαίους μυς 17.5 μονάδες. Παράλληλα έγινε αιφνίδια διακοπή των αναλγητικών και στις δύο ομάδες. Το αποτέλεσμα (μείωση των ημερών κεφαλαλγίας σε εκατοστιαίο ποσοστό και απόλυτο αριθμό) στο τέλος του τριμήνου (τις εβδο-

Πίνακας 7. Η χρήση της Βοτουλινικής Τοξίνης Α (ΒΤΑ) στη χρόνια ημικρανία

- Η ΒΤΑ πρέπει να χορηγείται σύμφωνα με το πρωτόκολλο έγχυσης PREEMPT, δηλ. σε 31-39 σημεία έγχυσης (31 προκαθορισμένα και 8 προαιρετικά, ακολουθώντας τα επώδυνα σημεία). Σε κάθε σημείο γίνεται έγχυση 5 μονάδων και συνολικά 155-195 μονάδες, κάθε 3 μήνες (12 εβδομάδες).
- Η θεραπεία με ΒΤΑ πρέπει να θεωρηθεί ότι απέτυχε, μόνο αν δεν ανταποκριθεί ο ασθενής στη θεραπεία αφού ολοκληρώσει τους 3 πρώτους πλήρεις κύκλους έγχυσης, δηλ. 9 μήνες παρατήρησης και καταγραφής των ημερών κεφαλαλγίας.
- Η αποτυχία ανταπόκρισης στη θεραπεία με ΒΤΑ ορίζεται σαν μείωση των ημερών κεφαλαλγίας ανά μήνα, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ΒΤΑ, λιγότερο από το 30% του συνόλου των ημερών κεφαλαλγίας συγκριτικά με το μήνα (4 εβδ) πριν από την έναρξη της θεραπείας με ΒΤΑ.
- Η χρονική περίοδος της θεραπείας με ΒΤΑ, την οποία συγκρίνουμε με το μήνα πριν από την έναρξη της θεραπείας, ώστε να εκτιμήσουμε την επιτυχία ή αποτυχία στη θεραπεία, είναι ο μήνας (4εβδ) που ακολουθεί τη συμπλήρωση του κάθε τρίμηνου θεραπευτικού κύκλου.
- Συνιστούμε τη διακοπή της θεραπείας με ΒΤΑ, αν η μείωση των ημερών κεφαλαλγίας ανά μήνα καταλήξει να είναι λιγότερο από 10 μέρες το μήνα (δηλ. έγινε μετατροπή της χρόνιας σε επεισοδιακή ημικρανία), επί 3 διαδοχικούς μήνες.
- Μετά τη διακοπή της θεραπείας με ΒΤΑ, συνιστούμε την επανεκτίμηση τυχόν υποτροπής (επιστροφή στη χρόνια ημικρανία) στους 4-5 μήνες.
- Στους ασθενείς με χρόνια ημικρανία και κατάχρηση αναλγητικών, συνιστούμε την έναρξη θεραπείας με ΒΤΑ, σαν προφυλακτική αγωγή 2^{ης} γραμμής, μετά την απόσυρση των αναλγητικών.

Προσαρμογή του πίνακα από τις [11] και [15].

μάδες 9-12) δεν είχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ ΒΤΑ και placebo.

Δεδομένου ότι η μελέτη αυτή είναι κλάσεως Α και η μοναδική που μερίμνησε για την εφαρμογή πλήρους ανοψίας (τυφλότητας), τη λαμβάνουμε υπόψη και συνιστούμε την εφαρμογή της ΒΤΑ:

- μετά την αποτυχία τουλάχιστον δύο από τα φάρμακα της επεισοδιακής ημικρανίας που προαναφέραμε,
- την προηγούμενη απόσυρση της κατάχρησης αναλγητικών,
- σαν ισότιμη με τα μονοκλωνικά αντισώματα εναλλακτική επιλογή και όχι υποχρεωτικά νωρίτερα από αυτά.

Οι λοιποί κανόνες χορήγησης της ΒΤΑ απεικονίζονται στον πίνακα 7 και ευθυγραμμίζονται με αυτούς της EHF.

4.2.3. Η χρήση των αντι-CGRP μονοκλωνικών αντισωμάτων

Το CGRP είναι ένα νευροπεπτίδιο 37 αμινοξέων, που αποτελεί το πιο αγγειοδιασταλτικό μόριο του ανθρώπινου σώματος και η ενδοφλέβια έγχυσή του προκαλεί ημικρανική κρίση στην πλειοψηφία των ημικρανικών [27, 28]. Οι υποδοχείς του βρίσκονται στις περιαγγειακές απολήξεις των ινών Αδ και C των κλάδων του τριδύμου νεύρου, αλλά και στο νωτιαίο μυελό, το γαστρεντερικό σωλήνα, το μυοσκελετικό σύστημα, την καρδιά και τα λοιπά αγγεία [29, 30]. Τα επίπεδα του CGRP αυξάνουν σημαντικά κατά τη

διάρκεια της ημικρανικής κρίσης, κυρίως στα εγκεφαλικά αγγεία, όπως προκύπτει από αιμορρησία από τη σφαγίτιδα φλέβα [31], αλλά και τη συστηματική κυκλοφορία.

Λόγω του σημαντικού ρόλου που παίζει το CGRP στην παθοφυσιολογία της ημικρανίας, αναπτύχθηκαν τα αντι-CGRP μονοκλωνικά αντισώματα. Μέχρι σήμερα έχουν λάβει έγκριση από τις αρχές των ΗΠΑ και της Ευρώπης (FDA & EMA) τα: Erenumab (AimovigTM), Fremanezumab (AjovyTM) και Galcanezumab (EmgalityTM). Όλα χορηγούνται υποδόρια ανά μήνα, πλην του Fremanezumab που μπορεί να χορηγηθεί υποδόρια και ανά τρίμηνο. Το Erenumab ανταγωνίζεται τον CGRP υποδοχέα, ενώ τα υπόλοιπα δύο το ίδιο το μόριο CGRP. Το Eptinezumab είναι τέταρτο μονοκλωνικό αντίσωμα (το μοναδικό με ενδοφλέβια χορήγηση ανά 3μηνο), αλλά δεν έλαβε μέχρι στιγμής έγκριση κυκλοφορίας, γιατί δεν ολοκλήρωσε τις κλινικές του δοκιμές φάσης 3.

Το κάθε ένα από τα τρία διαθέτει δημοσιευμένες τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, τόσο για την επεισοδιακή όσο και για τη χρόνια ημικρανία.

Το Erenumab διενήργησε τις κλινικές δοκιμές ARISE [32] και STRIVE [33] για την επεισοδιακή ημικρανία, τη μελέτη φάσης 2b για τη χρόνια ημικρανία [34] και τη μελέτη LIBERTY [35] σε ασθενείς με επεισοδιακή ημικρανία και 2-4 αποτυχημένες προηγούμενες προφυλακτικές θεραπείες. Στη μελέτη ARISE [32] (70mg/μήνα) ο μέσος όρος των ημερών ημικρανίας στη βασική γραμμή ήταν 8.3 μέρες ανά μήνα και το Erenumab τις μείωσε κατά 1.1 μέρες περισσότερο

από το placebo και είχε κατά 10% περισσότερους ασθενείς με 50% μείωση της συχνότητας των ημερών ημικρανίας ανά μήνα. Τα αντίστοιχα αποτελέσματα στη μελέτη STRIVE [33], με 8.3 επίσης ημικρανίας στη βασική γραμμή, ήταν 1.9 μέρες περισσότερο από το placebo (για τα 140mg/μήνα) και 23% περισσότεροι ασθενείς με 50% μείωση της συχνότητας των ημερών ημικρανίας ανά μήνα.

Στη χρόνια ημικρανία [34] και οι δύο δόσεις (70 και 140 mg) μείωσαν κατά 2.4 μέρες ανά μήνα περισσότερο από το placebo, με μέσο όρο στη βασική γραμμή 18.2 μέρες για το placebo, 17.9 (τα 70 mg) και 17.8 (τα 140 mg).

Στη μελέτη LIBERTY [35] οι ασθενείς με επεισοδιακή ημικρανία και 2-4 αποτυχημένες προφυλακτικές αγωγές, λαμβάνοντας 140mg/μήνα, παρουσίασαν 50% μείωση των ημερών ημικρανίας τους ανά μήνα, σε ποσοστό 16% περισσότερο από το placebo.

Το Fremanezumab στη μελέτη της επεισοδιακής ημικρανίας HALO EM [36] έδειξε μείωση των ημερών ημικρανίας ανά μήνα κατά 1.5 (στη δόση 225 mg μηνιαία) και 1.2 (675 mg τριμηνιαία) περισσότερο από το placebo, με μέσο όρο ημικρανιών στη βασική γραμμή 9.1 μέρες ανά μήνα. Στην τριμηνιαία χορήγηση καταγράφηκαν 23% περισσότεροι ασθενείς με 50% μείωση της συχνότητας των ημερών ημικρανίας ανά μήνα.

Στη χρόνια ημικρανία [37], από 16.2 της βασικής γραμμής, τα 225 mg/μήνα πέτυχαν μείωση 1.8 μέρες/μήνα περισσότερο από το placebo και κατά 1.7 τα 675mg/τρίμηνο.

Στη μελέτη FOCUS [38], οι ασθενείς με επεισοδιακή και χρόνια ημικρανία και 2-4 αποτυχημένες προφυλακτικές αγωγές, λαμβάνοντας 225 mg/μήνα ή 675 mg/τρίμηνο, παρουσίασαν κατά 4.1 (στη μηνιαία χορήγηση) και 3.7 (στην τριμηνιαία) μείωση των ημερών ημικρανίας ανά μήνα περισσότερο από το placebo. Οι μέρες ημικρανίας ανά μήνα στη βασική γραμμή ήταν 14.1 (μικτός πληθυσμός επεισοδιακής + χρόνιας).

Το Galcanezumab στη μελέτη EVOLVE-1 [39] της επεισοδιακής ημικρανίας έδειξε μείωση των ημερών ημικρανίας ανά μήνα κατά 1.9 (στη δόση 120mg μηνιαία) και 1.8 (240 mg μηνιαία) περισσότερο από το placebo, με μέσο όρο ημικρανιών στη βασική γραμμή 9.1 μέρες ανά μήνα. Τα αντίστοιχα νούμερα για τη μελέτη EVOLVE-2 [40] ήταν 2 (στη δόση 120 mg μηνιαία) και 1.9 (240 mg μηνιαία) περισσότερο από το placebo.

Στη χρόνια ημικρανία, η μελέτη REGAIN [41] έδειξε μείωση των ημερών ημικρανίας ανά μήνα κατά 2.1 (στη δόση 120 mg μηνιαία) και 1.9 (240 mg μηνιαία) περισσότερο από το placebo, με μέσο όρο ημικρανιών στη βασική γραμμή 19.4 μέρες ανά μήνα.

Το Galcanezumab είναι το μόνο ανάμεσα στα τρία αντί-CGRP μονοκλωνικά αντισώματα με μελέτη στην επεισοδιακή αθροιστική κεφαλαλγία, όπου έδειξε αποτελεσματική δράση, σημαντικά μεγαλύτερη του placebo [42].

Συνολικά τα αντί-CGRP μονοκλωνικά αντισώματα:

- Έχουν καλή αποτελεσματικότητα, τόσο στην επεισοδιακή όσο και τη χρόνια ημικρανία και αδιαμφισβήτητη, εν αντιθέσει με αυτή της ΒΤΑ, που έχει παρεμφερή αποτελεσματικότητα, όχι όμως αδιαμφισβήτητη [13].
- Είναι εύκολα στη χρήση, αφού μπορούν να τα χρησιμοποιήσουν οι ασθενείς μόνοι τους στο σπίτι τους, εν αντιθέσει με την ΒΤΑ που απαιτεί εξειδικευμένο ιατρικό προσωπικό και νοσοκομειακό περιβάλλον για την εφαρμογή της.
- Είναι άριστα ανεκτά με ασήμαντες και διαχειρίσιμες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Για όλους αυτούς τους λόγους, τα αντί-CGRP μονοκλωνικά αντισώματα θα μπορούσαν να ήταν πρώτης επιλογής. Το μοναδικό πρόβλημα, πλην όμως μείζον, είναι το κόστος τους. Το Erenumab έχει ήδη τιμολογηθεί από τις αρμόδιες κρατικές [43] αρχές, με ηλιανική τιμή 534,28 €, χονδρική τιμή 433,77 € και νοσοκομειακή τιμή 390,00 €.

Οικονομοτεχνική μελέτη κόστους-απόδοσης του Erenumab συγκριτική με τη ΒΤΑ [44] κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το κόστος του θα ανταποκρίνεται στην αποτελεσματικότητά του, αν η τιμή του γίνει μικρότερη από 192 €, από την πλευρά της ασφαλιστικής κάλυψης, ή μικρότερη από 173 €, από την πλευρά του καταναλωτή.

Για το λόγο αυτό η ΕΕΚ προτείνει τη χρήση τους στη χρόνια και την επεισοδιακή ημικρανία μόνο μετά από 2 αποτυχημένες απόπειρες των φαρμάκων του πίνακα 6 και ειδικότερα στην επεισοδιακή ημικρανία μόνο στην υψηλής συχνότητας (≥ 8 μέρες ημικρανίας/μήνα). Οι κανόνες χορήγησής τους συνοψίζονται στον πίνακα 8.

4.3. Κεφαλαλγία από κατάχρηση αναλγητικών

Η κεφαλαλγία αυτή ορίζεται ως αυτή που αναπτύσσεται επί προϋπάρχουσας πρωτοπαθούς κεφαλαλγίας, μετά από συστηματική χρήση απλών αναλγητικών ή NSAIDs για >15 μέρες/μήνα, ή τριπτανών, εργοταμίνης ή οπιοειδών για >10 μέρες/μήνα [3]. Ο ετήσιος επιπολασμός της είναι 1-2% [45] και αποτελεί σημαντικό παράγοντα της μετάπτωσης της επεισοδιακής ημικρανίας (αλλά και της επεισοδιακής κεφαλαλγίας τάσεως) σε χρόνια. Η διαχείριση της κατάχρησης αναλγητικών και της κεφαλαλγίας σαν τελική της συνέπεια συνοψίζεται στον πίνακα 9.

4.4. Μη επεμβατική νευροδιέγερση

Η νευροδιέγερση διενεργείται με επαναληπτικό ηλεκτρικό ερεθισμό ή μαγνητικό ερεθισμό, μονήρη ή επαναληπτικό, ή θερμικό αισθησιαίο διακλυσμό. Μέσω αυτών επιτυγχάνεται τελικά νευροτροποποίηση των κεντρικών οδών του πόνου, η οποία επιφέρει το αναλγητικό αποτέλεσμα. Σχεδόν όλες οι συσκευές νευροδιέγερσης είναι φορητές, ατομικής οικιακής

Πίνακας 8. Οδηγίες για τη χρήση των μονοκλωνικών αντισωμάτων ως προφυλακτική αγωγή της ημικρανίας

- Συνιστούμε τη χρήση των Erenumab ή Fremanezumab ή Galcanezumab σε ασθενείς με επεισοδιακή ημικρανία υψηλής συχνότητας (≥ 8 ημερών ανά μήνα), στους οποίους είτε απέτυχαν ως αναποτελεσματικές τουλάχιστον δύο από τις διαθέσιμες προφυλακτικές αγωγές είτε δε μπορούν να τις χρησιμοποιήσουν λόγω παρενεργειών ή συννοσηροτήτων ή μειωμένης πειθαρχίας στη λήψη τους.
- Συνιστούμε τη χρήση των Erenumab ή Fremanezumab ή Galcanezumab, σε ασθενείς με χρόνια ημικρανία (≥ 15 ημερών ανά μήνα), στους οποίους είτε απέτυχαν ως αναποτελεσματικές τουλάχιστον δύο από τις διαθέσιμες προφυλακτικές αγωγές είτε δε μπορούν να τις χρησιμοποιήσουν λόγω παρενεργειών ή συννοσηροτήτων ή μειωμένης πειθαρχίας στη λήψη τους.
- Σε ασθενείς με επεισοδιακή ημικρανία υψηλής συχνότητας (≥ 8 ημερών ανά μήνα) συνιστούμε τη διακοπή κάθε άλλης προφυλακτικής αγωγής πριν από την έναρξη χρήσης των Erenumab, Fremanezumab ή Galcanezumab. Εξαιρέση αποτελούν οι ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό χρόνιας ημικρανίας., στους οποίους το μονοκλωνικό αντίσωμα μπορεί να προστεθεί στην προϋπάρχουσα προφυλακτική αγωγή και η οποία μπορεί να διακοπεί σε δεύτερο χρόνο μετά από επανεκτίμηση της πορείας του ασθενούς.
- Σε ασθενείς με χρόνια ημικρανία, που λαμβάνουν ήδη άλλη per os προφυλακτική αγωγή με ανεπαρκή όμως αποτελεσματικότητα συνιστούμε την προσθήκη Erenumab ή Fremanezumab ή Galcanezumab και επανεκτίμηση της δυνατότητας διακοπής της προηγούμενης σε δεύτερο χρόνο. Αντίθετα, αν οι ασθενείς διατελούν ήδη σε θεραπεία με Βοτουλινική Τοξίνη Α (onabotulinum-A, BTA) με ανεπαρκή όμως αποτελεσματικότητα, τότε συνιστούμε τη διακοπή της πριν από την έναρξη κάποιου από τα τρία μονοκλωνικά αντισώματα. Αν τέλος οι ασθενείς λαμβάνουν ήδη ένα από τα τρία μονοκλωνικά αντισώματα με μερική όμως αποτελεσματικότητα, τότε συνιστούμε την προσθήκη αποκλειστικά per os προφυλακτικής αγωγής (όχι την έγχυση BTA).
- Η διακοπή χορήγησης των Erenumab, Fremanezumab ή Galcanezumab, σαν προφυλακτική αγωγή σε ασθενείς με επεισοδιακή ή χρόνια ημικρανία συνιστάται να γίνεται μετά από 6-12 μήνες και να ακολουθεί επανεκτίμηση. Στην περίπτωση υποτροπής στα επίπεδα προ της έναρξης της θεραπείας ή και σε μικρότερο βαθμό αλλά μη ανεκτό, τότε συνιστάται η επαναχορήγησή τους.
- Στην περίπτωση της χρόνιας ημικρανίας με κατάχρηση αναλγητικών, η διακοπή των αναλγητικών μπορεί να γίνει τόσο πριν όσο και μετά την χορήγηση του Erenumab ή Fremanezumab ή Galcanezumab.
- Συνιστούμε την αποφυγή χορήγησης αντί-CGRP μονοκλωνικών αντισωμάτων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του θηλασμού των γυναικών με ημικρανία, καθώς και των ημικρανικών ασθενών με σοβαρά ψυχικά νοσήματα, με αγγειακά εγκεφαλικά και καρδιολογικά νοσήματα και εξαρτημένους από ναρκωτικά ή το αλκοόλ.
- Δε συνιστούμε τον έλεγχο για προσδιορισμό τυχόν εξουδετερωτικών αντισωμάτων κατά τη διάρκεια της θεραπείας των ημικρανικών ασθενών με αντί-CGRP μονοκλωνικά αντισώματα.

Προσαρμογή του πίνακα από τις [10] και [15].

χρήσεως. Διατίθενται απευθείας στην αγορά, χωρίς τη μεσοδιάβαση συνταγογραφούντος ιατρού, αφού δεν αποζημιώνονται από τα ασφαλιστικά ταμεία.

Στην ελληνική αγορά διατίθεται μόνο η συσκευή εξωτερικού ερεθισμού του τριδύμου νεύρου (eTNS, Cefaly™). Επικολλείται στο μέτωπο και ερεθίζει ηλεκτρικά τον υπερκόγχιο και υπερτροχίλιο κλάδο του τριδύμου νεύρου. Στην τυχαίοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη του, μετά από καθημερινή εφαρμογή του επί 20 λεπτά [46], οι ημέρες ημικρανίας ανά μήνα μειώθηκαν στο τέλος του τριμήνου κατά 29.7% στην ομάδα του eTNS έναντι 4.9% της ομάδας της εικονικής συσκευής. Παρομοίως, 50% μείωση της συχνότητας των ημικρανικών κρίσεων (σε ημέρες ημικρανίας) παρουσίασε το 38.2% των ημικρανικών της ομάδας του eTNS έναντι 12.1% αυτών της εικονικής συσκευής. Τα αποτελέσματα αυτά είναι συγκρίσιμα με των

φαρμάκων του πίνακα 6, καθώς και των μονοκλωνικών αντισωμάτων, στην προφύλαξη της επεισοδιακής ημικρανίας. Παρόμοια είναι και τα αποτελέσματα του eTNS σαν συμπτωματική θεραπεία, όπου εφαρμόζεται επί μία συνεχόμενη ώρα. Η μείωση της μέσης έντασης του πόνου, μία ώρα μετά την εφαρμογή του, ήταν κατά 19% μεγαλύτερη στη ομάδα του eTNS από αυτή της εικονικής συσκευής [47]. Η συσκευή αυτή είναι εγκεκριμένη στην Ευρώπη (CE mark) και στις ΗΠΑ (από τον FDA), για την αντιμετώπιση της οξείας φάσεως της ημικρανίας και σαν προφυλακτική αγωγή στην επεισοδιακή ημικρανία.

Άλλες εγκεκριμένες συσκευές, διαθέσιμες στην Αμερική και μέρος της Ευρωπαϊκής αγοράς, αλλά μη διαθέσιμες στην Ελλάδα, είναι:

- η εφαρμογή διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού μονήρους παλμού (sTMS). Εγκρίθηκε (FDA, CE)

Πίνακας 9. Η διαχείριση της Κεφαλαλγίας από Κατάχρηση Αναλγητικών (ΚΚΑ)

- Για τη λήψη αποφάσεων που αφορούν τη διαχείριση των ασθενών με ΚΚΑ, οι γιατροί πρέπει να λάβουν υπόψη τους τις προσωπικές προτιμήσεις και προσδοκίες των ασθενών, καθώς και τις ιδιαιτερότητες του τρόπου ζωής τους.
- Οι γιατροί πρέπει να εκπαιδεύσουν τους ασθενείς τους σχετικά με τους λόγους που οδηγούν στην πρόκληση της ΚΚΑ, καθώς και τη θεραπευτική διαχείριση της οξείας φάσης της κεφαλαλγίας τους, ώστε να αποφύγουν τη μελλοντική ανάπτυξή της.
- Η αιφνίδια ή βαθμιαία διακοπή της κατάχρησης αναλγητικών συνιστούμε να εξατομικεύεται ανάλογα με τις προσωπικές προτιμήσεις των ασθενών, τις συννοσηρότητες και τα χαρακτηριστικά της προσωπικότητάς τους.
- Ταυτόχρονα με την αιφνίδια ή βαθμιαία διακοπή των αναλγητικών συνιστούμε τη χορήγηση Prednisone 60mg/ημερησίως, καθώς και την άμεση έναρξη προφυλακτικής αγωγής, ξεκινώντας με Topiramate 100-200mg/ημερησίως. Η χορήγηση αντι-CGRP μονοκλωνικών αντισωμάτων ή ΒΤΑ συνιστάται σαν θεραπεία δεύτερης γραμμής.
- Ταυτόχρονα με την ΚΚΑ πρέπει να θεραπευτούν και όλες οι συννοσηρότητές της (πχ κατάθλιψη).
- Για τη θεραπεία του άγχους ή/και της κατάθλιψης, που συνυπάρχουν πολύ συχνά με την ΚΚΑ, συνιστούμε τη χορήγηση Venlafaxine 150mg/ημερησίως.
- Νοσηλεία των ασθενών με ΚΚΑ, προκειμένου να διακόψουν την αγωγή οξείας φάσεως, συνιστούμε μόνο για το υποσύνολο αυτών με κατάχρηση οπιοειδών ή βενζοδιαζεπινών ή βαρβιτουρικών.
- Η πρόγνωση της ΚΚΑ είναι πτωχή και ο ρυθμός υποτροπής της, μετά τη διακοπή, υψηλός. Για το λόγο αυτό, κατά την περίοδο μετά τη διακοπή, συνιστούμε στενή παρακολούθηση.

Προσαρμογή του πίνακα από την [15].

για την οξεία θεραπεία της ημικρανίας και σαν προφυλακτική αγωγή στην επεισοδιακή ημικρανία με αύρα [48, 49].

- η μη επεμβατική νευροδιέγερση του πνευμονογαστρικού (nVNS) στον τράχηλο. Εγκρίθηκε (FDA, CE) για την οξεία θεραπεία της ημικρανίας [50] αλλήλ η αποτελεσματικότητά του στην προφύλαξη της επεισοδιακής ημικρανίας είναι μάλλον περιορισμένη [51].

Συσκευές που διαθέτουν μελέτες αλλήλ δεν είναι διαθέσιμες ακόμη στην παγκόσμια αγορά ή/και δεν είναι ακόμη επίσημα εγκεκριμένες είναι: [49, 52-56]

- ο επαναληπτικός διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός (rTMS),
- ο διακρανιακός ηλεκτρικός ερεθισμός συνεχούς ρεύματος (tDCS),
- ο διακρανιακός ηλεκτρικός ερεθισμός εναλλασσόμενου ρεύματος (tACS),
- ο συνδυασμένος ηλεκτρικός ερεθισμός του τριδύμου και του ινιακού νεύρου (συσκευή Relivion™),
- η εξαρτημένη τροποποίηση του πόνου (conditioned pain modulation, συσκευή Nerivio Migra™),
- ο αιθουσαίος ερεθισμός με διακλυσμό (CVS, συσκευή TMN™),
- ο ωτιαίος διαδερμικός ερεθισμός του πνευμονογαστρικού,
- ο ερεθισμός κινητικής ταλάντωσης (στοχεύει το σφηνοϋπερώιο γάγγλιο, KOS),
- ο διαδερμικός ηλεκτρικός ερεθισμός νεύρων (TENS).

4.5. Συμπληρώματα διατροφής και βότανα

Οι μελέτες οι σχετικές με τα συμπληρώματα διατροφής είναι κατά κανόνα μελέτες παρατήρησης, μη ελεγχόμενες ή όταν είναι τυχαίοποιημένες και ελεγχόμενες δεν περιλαμβάνουν επαρκή αριθμό ασθενών [57, 58].

Από τις δημοσιευμένες μελέτες, συγκριτικά καλύτερη τεκμηρίωση αποτελεσματικότητας στην προφύλαξη της επεισοδιακής ημικρανίας διαθέτουν:

- το μαγνήσιο, σε δόση 400-500 mg/ημερησίως
- η ριβοφλαβίνη (βιταμίνη B2), σε δόση 400 mg/ημερησίως,
- το συνένζυμο Q10 σε δόσεις 150-300 mg/ημερησίως,
- ο συνδυασμός βιταμίνης D 1000 U και Simvastatin 40mg ημερησίως [59],
- ο πετασίτης (από τη ρίζα του φυτού *Petasites hybridus*) [60].

Στην Ελλάδα διατίθενται πολλά σκευάσματα που περιέχουν ξεχωριστά το κάθε ένα από τα παραπάνω συμπληρώματα διατροφής. Συνδυασμός μαγνησίου, ριβοφλαβίνης και συνενζύμου Q10 υπάρχει και σε ένα σκευάσμα (Vivino™) διαθέσιμο στην Ελληνική αγορά [61]. Ο πετασίτης είναι επίσης διαθέσιμος, σε κάψουλες περιεκτικότητάς του 70.4mg (Petagran™) [62] και λαμβάνεται 2 φορές ημερησίως, με το φαγητό.

Οι ασθενείς που δεν επιθυμούν να λάβουν φαρμακευτική αγωγή ή τη διακόπτουν λόγω παρενεργειών ή άλλων λόγων και δεν επιθυμούν επίσης τη χρήση εγκεκριμένων συσκευών, μπορεί να λάβουν κάποιο από τα ανωτέρω συμπληρώματα διατροφής.

Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, η ημικρανία είναι μια ασθένεια υποτιμημένη και υποεκτιμημένη, που απαιτεί συνεχή εκπαίδευση ασθενών και επαγγελματιών υγείας. Η διάγνωσή της είναι φαινομενολογική αποκλειστικά και σε περιορισμένο μόνο αριθμό ασθενών απαιτείται παρακλινικός έλεγχος. Μετά τη διάγνωση ωστόσο, απαιτείται προσεκτική παρακολούθηση του ασθενή με ημερολόγιο κεφαλαλγιών. Η ΕΕΚ μπορεί να διαθέσει στους ιατρούς που ενδιαφέρονται ένα πακέτο ερωτηματολογίων και ειδικό ημερολόγιο κεφαλαλγιών, που βοηθούν στη διάγνωση και παρακολούθηση του ημικρανικού ασθενούς, όπως επίσης και ειδικό λογισμικό για την ηλεκτρονική αρχειοθέτηση και παρακολούθηση, που περιλαμβάνει δομημένη συνέντευξη για την κεφαλαλγία. Για τη συμπτωματική θεραπεία καλή τεκμηρίωση υπάρχει για τα απλά αναλγητικά σε μεγάλες δόσεις, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και τις τριπτάνες. Ο θεράπων ιατρός θα πρέπει να συνιστά πάντα και ένα φάρμακο διάσωσης γιατί η αποτελεσματικότητα των συμπτωματικών αντι-ημικρανικών δεν είναι σταθερή. Η προφύλαξη της ημικρανίας πρέπει να χορηγείται σε κάθε ασθενή που δεν μπορεί να διαχειρισθεί επιτυχώς τις κρίσεις ημικρανίας ή όταν ο θεράπων ιατρός διακρίνει κίνδυνο για μετατροπή σε χρόνια ημικρανία. Είναι αυτονόητο ότι η χρόνια ημικρανία και ειδικές μορφές ημικρανίας απαιτούν πάντοτε προφυλακτική αγωγή. Εκτός από τα υπάρχοντα σε χρήση φάρμακα, της βοτουλινικής τοξίνης τύπου Α συμπεριλαμβανομένης, τα μονοκλωνικά αντισώματα που στοχεύουν στο CGRP αποτελούν μια νέα θεραπευτική προφυλακτική επιλογή, η οποία είναι ήδη διαθέσιμη και εκτιμάται ότι σύντομα θα αποζημιώνεται. Ο θεράπων ιατρός θα κρίνει τελικά πότε και πως θα χορηγηθούν όλα αυτά τα φάρμακα, έχοντας φυσικά υπόψη ότι υπάρχουν και συμπληρώματα διατροφής και βότανα και μέθοδοι νευροδιέγερσης, για όσους ασθενείς δεν επιθυμούν φαρμακευτική θεραπεία. Η νευροδιέγερση έχει καλή επιστημονική τεκμηρίωση και είναι σε εξέλιξη η έρευνα, τα συμπληρώματα διατροφής λιγότερο. Και άλλες θεραπευτικές, που δεν αναφέρθηκαν εδώ, μπορεί να βοηθήσουν τον ημικρανικό ασθενή επίσης, όπως π.χ. ο βελονισμός, η φυσικοθεραπεία και η ψυχοθεραπεία, μόνες τους ή σε συνδυασμό με φαρμακοθεραπεία. Ο ιατρός θα πρέπει να διερευνήσει τις προσωπικές επιλογές και τον τρόπο ζωής του ασθενή του και να συναποφασίσουν και οι δύο το είδος της θεραπείας, ώστε η συμμόρφωση σε αυτή να έχει τις καλύτερες προϋποθέσεις. Η διάρκεια της προφυλακτικής θεραπείας είναι επίσης εξατομικευμένη, αλλά σε λίγες μόνο περιπτώσεις αυτή ολοκληρώνεται στο διάστημα ενός έτους και τις περισσότερες φορές απαιτείται σαφώς περισσότερος χρόνος, κουράζοντας και απογοητεύοντας τους ασθενείς. Γενικά, η στρωματοποιημένη προσέγγιση στις θεραπείες υπαγορεύεται από οικονομικούς λόγους, ή λόγους ασφάλειας, ενώ η εξατομικευμένη είναι επιστημονικά και ανθρωπιστικά ορθότερη και αμεσότερη. Οι Έλληνες ιατροί ωστόσο,

θα πρέπει στη συνταγογράφηση να ακολουθήσουν τους κανόνες που οι ρυθμιστικές αρχές έχουν θεσπίσει, ή θα θεσπίσουν. Στο παρόν άρθρο συναίνεσης παρατίθενται περιληπτικά τα δεδομένα από τις κλινικές μελέτες όπως η εμπειρία των συγγραφέων τα έχει διηγήσει και προτείνεται ένας αλγόριθμος διαγνωστικός και θεραπευτικός που στοχεύει στην υποστήριξη του ιατρού που χειρίζεται ημικρανικούς ασθενείς και όχι στον περιορισμό, ή τη νοθευσία της διαγνωστικής και θεραπευτικής του πρακτικής.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Steiner TJ, Stovner LJ, Birbeck GL. Migraine: the seventh disabler. *J Headache Pain*. 2013;14(1):1.
2. Buse DC, Loder EW, Gorman JA, Stewart WF, Reed ML, Fanning KM, 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;53:1278-1299.
3. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;38(1):1-211.
4. Bulletin of the World Health Organization 2004;82:4:251-258.
5. GBD 2016 Headache Collaborators. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2018;17:954-976.
6. Steiner T, Lars J, Stovner LJ, Theo Vos T, Jensen R, Katsarava Z. Migraine is first cause of disability in under 50s: will health politicians now take notice? *J Headache Pain* 2018;19:17-20.
7. Mitsikostas DD, Arvaniti C, Constantinidis T, Fakas N, Dermizakis E, Rudolf J, et al. A population based survey for headaches in Greece to estimate prevalence and treatment preferences. *Neurology* 1918;90(Suppl 15):P3.143.
8. Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, et al, European Federation of Neurological Societies. EFNS guideline on the drug treatment of migraine-revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009;16:968-981.
9. Evers S, Jensen R, European Federation of Neurological Societies. Treatment of medication overuse headache-guideline of the EFNS headache panel. *Eur J Neurol* 2011;18:1115-1121.
10. Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, Reuter U, Terwindt G, Mitsikostas DD, 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;20:6.

11. Bendtsen L, Sacco S, Ashina M, Mitsikostas D, Ahmed F, Pozo-Rosich P, et al. Guideline on the use of onabotulinumtoxinA in chronic migraine: a consensus statement from the European Headache Federation. *J Headache Pain* 2018;19:91.
12. Mitsikostas DD, Ashina M, Craven A, Diener HC, Goadsby PJ, Ferrari MD, et al, EHF committee. European Headache Federation consensus on technical investigation for primary headache disorders. *J Headache Pain* 2015;17:5.
13. Pijpers JA, Kies DA, Louter MA, van Zwet EW, Ferrari MD, Terwindt GM. Acute withdrawal and botulinum toxin A in chronic migraine with medication overuse: a double-blind randomized controlled trial, *Brain*, 2019;142:5:1203-1214.
14. Mitsikostas DD, Belesiotti I, Arvaniti C, Mitropoulou E, Deligianni C, Kasioti E, et al, Hellenic Headache Society. Patients' preferences for headache acute and preventive treatment. *J Headache Pain* 2017;18:102.
15. Kouremenos E, Arvaniti C, Constantinidis TS, Giannouli E, Fakas N, Kalamatas T, et al, and Hellenic Headache Society. Consensus of the Hellenic Headache Society on the diagnosis and treatment of migraine. *The Journal of Headache and Pain* 2019;20:113.
16. Oikonomidi T, Vikelis M, Artemiadis A, Chrousos GP, Darviri C. Reliability and validity of the Greek migraine disability assessment (MIDAS) questionnaire. *Pharmacoecon Open* 2018;2:77-85.
17. Martin M, Blaisdell B, Kwong JW, Bjorner JB. The Short-Form Headache Impact Test (HIT-6) was psychometrically equivalent in nine languages. *J Clin Epidemiol*. 2004;57:12:1271-8.
18. Brandes JL, Kudrow D, Stark SR, O'Carroll CP, Adelman JU, O'Donnell FJ, et al. Sumatriptan-naproxen for acute treatment of migraine: a randomized trial. *JAMA*. 2007;297:1443-1454.
19. Mazaheri S, Poorolajal J, Hosseinzadeh A, Fazlian MM. Effect of intravenous sodium valproate vs dexamethasone on acute migraine headache: a double blind randomized clinical trial. *PLoS One* 2015;10:e0120229.
20. Silberstein SD, Freitag FG, Rozen TD, Hewitt DJ, Jordan DM, Fisher AC, et al. Tramadol/acetaminophen for the treatment of acute migraine pain: findings of a randomized, placebo-controlled trial. *Headache* 2005;45:1317-1327.
21. Silberstein S, Lipton R, Dodick D, Freitag F, Mathew N, Brandes J, et al. Topiramate treatment of chronic migraine: a randomized, placebo-controlled trial of quality of life and other efficacy measures. *Headache* 2009;49:1153-1162.
22. Yurekli VA, Akhan G, Kutluhan S, Uzar E, Koyuncuoglu HR, Gultekin F. The effect of sodium valproate on chronic daily headache and its subgroups. *J Headache Pain* 2008;9:1:37-41.
23. Lai K, Niddam DM, Fuh JL, Chen SP, Wang YF, Chen WT, et al. Flunarizine versus topiramate for chronic migraine prophylaxis: a randomized trial. *Acta Neurol Scand* 2017;135:476-483.
24. Zisis NP, Harmoussi S, Vlaikidis N, Mitsikostas D, Thomaidis T, Georgiadis G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine XR in out-patients with tension-type headache. *Cephalalgia*. 2007;27:315-324.
25. Silberstein SD, Dodick DW, Lindblad AS, Holroyd K, Harrington M, Mathew NT, et al. Chronic Migraine Treatment Trial Research Group. Randomized, placebo-controlled trial of propranolol added to topiramate in chronic migraine. *Neurology* 2012;78:976-984.
26. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache J Head Face Pain* 2010;50:921-936.
27. Ho TW, Edvinsson L and Goadsby PJ. CGRP and its receptors provide new insights into migraine pathophysiology. *Nat. Rev. Neurol*. 2010;6, 573-582.
28. Christensen CE, Younis S, Deen M, Khan S, Ghanizada H, Ashina M. Migraine induction with calcitonin gene-related peptide in patients from erenumab trials. *J Headache Pain* 2018;19:1:105.
29. Russo AF. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): a new target for migraine. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2015;55:533-52.
30. Scuteri D, Adornetto A, Rombolà L, Naturale MD, Morrone LA, Bagetta G, et al. New Trends in Migraine Pharmacology: Targeting Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) With Monoclonal Antibodies. *Front Pharmacol* 2019;10:363. doi: 10.3389/fphar.2019.00363.
31. Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann. Neurol*. 1993;33:1:48-56.
32. Dodick DW, Ashina M, Brandes LB, Kudrow D, Lanteri-Minet M, Osipova V, et al. ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia* 2018;38:6: 1026-1037.
33. Goadsby PJ, Reuter U, Hallstrom Y, Broessner G, Bonner JH, Zhang F, et al. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *N Engl J Med* 2017;377:2123-32.
34. Tepper S, Ashina M, Reuter U, Brandes JL, Doležal D, Silberstein S, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurology* 2017;16:6:425-434.

35. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, Wen S, Hours-Zesiger P, Ferrari MD, et al. J. 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;392:10161:2280-2287.
36. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Effect of Fremanezumab Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine. A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018;319:19:1999-2008.
37. 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;377:2113-22.
38. Ferrari MD, Diener HC, Ning X, Galic M, Cohen JM, Yang R, 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. 2019;394:10203:1030-1040.
39. 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; 75(9):1080-1088.
40. 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; 38:8:1442-1454.
41. 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;91:24:e2211-e2221.
42. Goadsby PJ, Dodick DW, Leone M, Bardos JN, Oakes TM, Millen BA, et al. Trial of Galcanezumab in Prevention of Episodic Cluster Headache. *N Eng J Med* 2019; 381(2):132-141.
43. <https://www.galinos.gr/web/drugs/main/packages/26920/marketing>
44. Giannouchos TV, Mitsikostas DD, Ohsfeldt RL, Vozikis A, Koufopoulou P. Cost-Effectiveness Analysis of Erenumab Versus OnabotulinumtoxinA for Patients with Chronic Migraine Attacks in Greece. *Clin Drug Investig* 2019; 39:10:979-990.
45. Diener HC, Dodick D, Evers S, Holle D, Jensen RH, Lipton RB, et al. Pathophysiology, prevention, and treatment of medication overuse headache. *Lancet Neurol* 2019;18:891-902.
46. Schoenen J, Vandersmissen B, Jeangette S, Herroelen L, Vandenheede M, Gérard P, et al. Migraine prevention with a supraorbital transcutaneous stimulator: a randomized controlled trial. *Neurology* 2013;80:8:697-704.
47. Chou DE, Shnayderman Yugrakh M, Winegarner D, Rowe V, Kuruvilla D, Schoenen J. Acute migraine therapy with external trigeminal neurostimulation (ACME): A randomized controlled trial. *Cephalalgia* 2019;39:1:3-14.
48. Lipton RB, Dodick DW, Silberstein SD, Saper JR, Aurora SK, Pearlman SH, et al. Single-pulse transcranial magnetic stimulation for acute treatment of migraine with aura: a randomised, double-blind, parallel-group, sham-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010;9:4:373-80.
49. Reuter U, McClure C, Liebler E, Pozo-Rosich P. Non-invasive neuromodulation for migraine and cluster headache: a systematic review of clinical trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019;90:796-804.
50. Tassorelli C, Grazzi L, de Tommaso M, Pierangeli G, Martelletti P, Rainero I, et al, PRESTO Study Group. Noninvasive vagus nerve stimulation as acute therapy for migraine: The randomized PRESTO study. *Neurology* 2018;91:4:e364-e373.
51. Diener HC, Goadsby PJ, Ashina M, Al-Karaghali MA, Sinclair A, Mitsikostas D, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation (nVNS) for the preventive treatment of episodic migraine: The multicentre, double-blind, randomised, sham-controlled PREMIUM trial. *Cephalalgia*. 2019;39:12:1475-1487.
52. Leahu P, Matei A, Groppa S. Transcranial magnetic stimulation in migraine prophylaxis. *J Med Life*. 2018;11:2:175-176.
53. Rapoport AM, Edvinsson L. Some aspects on the pathophysiology of migraine and a review of device therapies for migraine and cluster headache. *Neurol Sci* 2019;40:75-80.
54. Yarnitsky D, Volokh L, Ironi A, Weller B, Shor M, Shifrin A, et al. Nonpainful remote electrical stimulation alleviates episodic migraine pain. *Neurology* 2017;88:13:1250-1255.
55. Wilkinson D, Ade KK, Rogers LL, Attix DK, Kuchibhatla M, Slade MD, et al. Preventing Episodic Migraine With Caloric Vestibular Stimulation: A Randomized Controlled Trial. *Headache* 2017;57:7:1065-1087.
56. Juto JE, Hallin RG. Kinetic Oscillation Stimulation as Treatment of Acute Migraine: A Randomized, Controlled Pilot Study. *Headache* 2015;55:117-127.
57. Rajapakse T, & Pringsheim T. Nutraceuticals in Migraine: A Summary of Existing Guidelines for Use. *Headache* 2016;56:4:808-816.
58. Rehman T, Ahmad S, Fatima Q. Effects of dietary supplementations and herbs on migraine-a systematic review. *J Complement Integr Med*. 2019;16:3.
59. Buettner C, Nir RR, Bertisch SM, Bernstein C,

- Schain A, Mittleman MA, et al. Simvastatin and vitamin D for migraine prevention: A randomized, controlled trial. *Ann Neurol* 2015;78:970–981.
60. Lipton RB, Göbel H, Einhäupl KM, Wilks K, Mauskop A. Petasites hybridus root (butterbur) is an effective preventive treatment for migraine. *Neurology* 2004;63:12:2240-4.
61. <http://nutraceutical.gr/index.php/vivinator>.
62. http://pharmazac.gr/portfolio_page/petagran/.