

Νεότερα Δεδομένα στη Θεραπευτική της Ημικρανίας:

*τι πρέπει να γνωρίζω για τη νόσο, τη
διαχείρισή της και την κατάχρηση
αναλγητικών*

Γεώργιος Νικ. Μπαλαμούτσος
Νευρολόγος
Ιατρείο Κεφαλαλγίας
Ιατρικό Διαβαλκανικό Θεσσαλονίκης

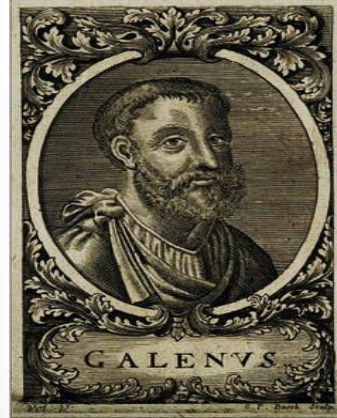


Δομή παρουσίασης

- Τι είναι η ημικρανία;
- Ποιο είναι το φορτίο της νόσου;
- Παθοφυσιολογία της ημικρανίας
- Θεραπευτική προσέγγιση στην ημικρανία
- Γενικές αρχές προφυλακτικής αγωγής
- Φάρμακα προφυλακτικής αγωγής (τρέχουσες θεραπείες)
- Αποτελεσματικότητα των θεραπειών
- **Το παρόν και το μέλλον...**
- **Ο ρόλος του φαρμακοποιού**

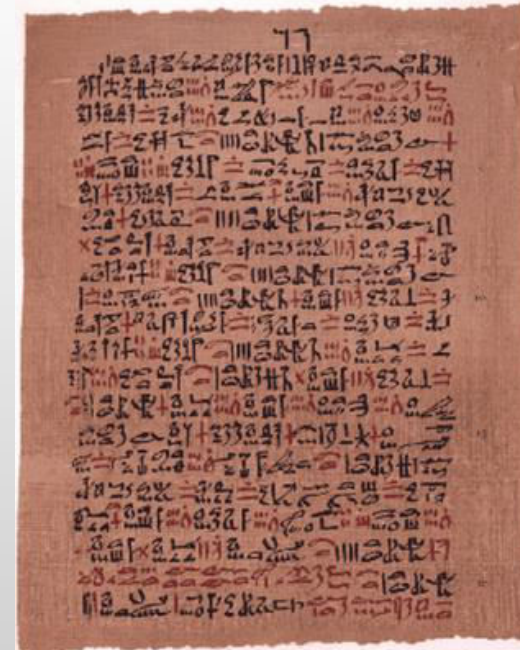
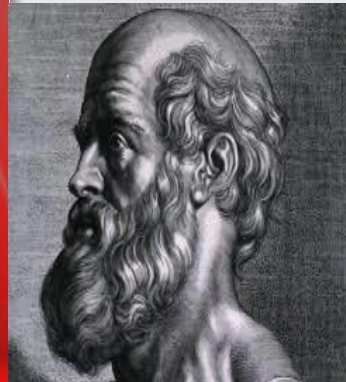
It feels as if there is hammering and pounding in the head. Sound or talking is unbearable, as is light or glare. The pain arises from hot, choleric fumes, together with windiness. And so one feels piercing, burning and ringing.

Bartholomaeus Anglicus, 13th century



Η αρχή έγινε με τον **Γαληνό** (129-216μΧ), ο οποίος και την ονόμασε **Ημικρανία**... μια επώδυνη διαταραχή, ανάμεσα σε άλλες, που επηρεάζει μόνο το ήμισυ της κεφαλής και προκαλείται από την άνοδο των «**χυμών**» από το στομάχι, που θα μπορούσαν να είναι είτε πολύ ζεστοί, είτε πολύ κρύοι

*Αν και οι πρώτες περιγραφές πονοκεφάλων και νευραλγιών καταγράφηκαν από τους αρχαίους Αιγυπτίους στον **Πάπυρο Ebers**, ο **Ιπποκράτης** ήταν αυτός που τις ταξινόμησε και προσπάθησε να τις αποδώσει σε πραγματικά αίτια*



Η αρχή.....

Η υπερβολή...



Κατά τη διάρκεια του 18ου αιώνα, η ημικρανία έγινε το θέμα γελοιοποίησης...
...Τον Μάιο του 1782, για παράδειγμα, ένας φανταστικός χαρακτήρας ... ο "Le Sieur Francois de Migraine, Docteur en Medicine" ... ο οποίος και περιγράφει πως **"το ήμισυ του Παρισιού είχε την ημικρανία και κάθε κυρία της μόδας δεν μπορούσε να εγκαταλείψει το boudoir της εξαιτίας της"**.
Η ημικρανία γινόταν κάτι το φαιδρό, ένας χαρακτηρισμός που επηρέαζε ένα συγκεκριμένο είδος προσώπου, συνήθως θηλυκό.



Η υπερβολή
σήμερα...

Οι ημικρανίες είναι
φαντεζί πάθηση, πιάνεις
τους κροτάφους και λες με
υπεροπτικό ύφος "Αχ δεν
σε μπορώ τώρα φύγε", ενώ
ο πονόκοιλος είναι λαϊκός

Πόσο κοινή
είναι η
ημικρανία?



Ορισμοί

- Σε παγκόσμιο επίπεδο, ο επιπολασμός της **κεφαλαλγίας** είναι **47%** και της **ημικρανίας** είναι **10%**
- Οι γυναίκες προσβάλλονται συχνότερα **(3x)**
- Η ημικρανία διακρίνεται σε δύο κύριες κατηγορίες με βάση τη συχνότητα των ημερών οξέως πόνου
 - **Επεισοδιακή (92%)**: 1-14 ημέρες **ημικρανίας**/μήνα
 - **Χρόνια (8%)**: ≥ 15 ημέρες **κεφαλαλγίας**/μήνα για περισσότερους από 3 μήνες **ημέρες ημικρανίας** τουλάχιστον 8/μήνα

1.Stovner et al. Cephalgia 2007, 27 193-210

2.Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. Cephalgia 2013;33:629-808

3.Katsarava Z, et al. Cephalgia 2011;31:520-529;

Τι είναι η ημικρανία?



Είναι διακριτή
νευρολογική οντότητα



Αποτελεί την 3^η
συχνότερη πάθηση που
προκαλούν “αναπηρία”

10%

Προσβάλλονται >10%
του παγκόσμιου
πληθυσμού



Υποδιαγιγνώσκεται
(...>50%)
και επομένως
υποθεραπεύεται

Το φορτίο της νόσου



Το φορτίο της νόσου



ΟΙΚΟΝΟΜΙΑ

Επιβάρυνση
27 δις/έτος
στις
ευρωπαϊκές
χώρες



ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ



ΕΡΓΑΣΙΑ
ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ
51% μειωμένη
παραγωγικό-
τητα

ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑ

61% επηρεάζει
τη λειτουργία
της
οικογένειας



ΕΡΓΑΣΙΑ

20% ανδρών
30% γυναικών
Απουσιάζουν
>10% των
ημερών
εργασίας
ετησίως



ΕΛΕΥΘΕΡΟΣ
ΧΡΟΝΟΣ
45% απέχουν
από τις
δραστηριότη-
τες αναψυχής



ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟ-
ΤΗΤΑ
90% πρέπει
να διακόψουν
την εργασία
τους κατά την
κρίση



Το φορτίο της νόσου

- ο Ποιότητα ζωής
- ο Οικονομία

Societal and Economic Burden



In the United Kingdom alone, some **25 million** working-or school-days are lost every year because of migraine.³



Migraine is one of the **top ten causes**, globally, of years lived with disability with a 15.3% increase in prevalence between 2005 and 2015.⁴



Depression is almost **two times** more frequent in subjects with migraine.^{3,7,8}



90% of people report they **cannot work or function** with a migraine.¹



Migraine affects **one in ten** people worldwide.⁵



Those with migraine are **frustrated at lack of understanding** and advice to manage symptoms by lifestyle change,⁹ even to encouraging patients' "pain acceptance".¹⁰

Social and Personal Burden



Migraine negatively affects time with family and friends.

45% reported **missing family or social events**.⁶



The relationships of those with migraine suffer.

More than a third (36%) believed they **would be better partners** without their headaches.⁶



52% of parents reported that migraine made them **more likely to argue with their children**.⁶



32% of those with migraine reported **avoiding making plans** for fear of cancellation due to migraine.⁶



Global data shows that **migraine contributes to 446 years lived with disability for every 100,000**.¹¹

1. Migraine Research Foundation. Migraine facts. <https://migraineresearchfoundation.org/about-migraine/migraine-facts/>. Accessed October 2018

2. National Institute for Neurological Disorders and Stroke. Migraine Information Page. <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/All-Disorders/Migraine-Information-Page> (link is external). Accessed October 2018

3. World Health Organization. Headache disorders. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs277/en/>. Accessed October 2018

4. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016; 8:388(10053):1545-1602.

5. Woldeamanuel YW, Cowan RP. Migraine affects 1 in 10 people worldwide featuring recent rise: A systematic review and meta-analysis of community-based studies involving 6 million participants. *J Neural Sci*. 2017;15:372307-315.

6. Lipton RB, Bigal ME, Kolodner K, et al. The family impact of migraine: population-based studies in the USA and UK. *Cephalalgia*. 2003;23(6):429-40.

7. Antonaci F, Nappi G, Galli F, et al. Migraine and psychiatric comorbidity: A review of clinical findings. *The Journal of Headache and Pain*. 2011;12(2): 115-125.

8. Migraine.com. Spotlight: migraine and mental health awareness. <https://migraine.com/spotlight/spotlight-mental-health/>. Accessed October 2018.

9. Migraine.com. 12 Things you should never, ever say to a chronic migraineur. <https://migraine.com/info-graphic/12-things-you-should-never-ever-say-to-a-chronic-migraineur/>. Accessed October 2018

10. Lills J, Graham Thomas J, Seng BK, et al. Importance of pain acceptance in relation to headache disability and pain interference in women with migraine and overweight/obesity. *Headache*. 2017;57(5):709-718.

11. Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T. GBD 2015: migraine is the third cause of disability in under 50s. *J Headache Pain*. 2016;17(1):104.

Διαγνωστικά Κριτήρια Ημικρανίας

Ημικρανία με ή χωρίς αύρα (Διαγνωστικά κριτήρια Διεθνούς Εταιρείας Κεφαλαλγίας ICHD-3)

Η ημικρανία είναι μία νόσος που χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενες κεφαλαλγίες συνοδευόμενη από ποικίλες εστιακές διαταραχές του νευρικού συστήματος

Ημικρανία χωρίς αύρα (~70%)
τουλάχιστον πέντε επεισόδια που να
πληρούν τα ακόλουθα κριτήρια:

Επεισόδια κεφαλαλγίας διάρκειας 4-72 ωρών (χωρίς θεραπεία ή με ανεπιτυχή θεραπεία)

Μονόπλευρη εντόπιση

Σφύζουσα/παλλόμενη

Επιδεινούμενη κατά την κίνηση

Μέτριας ή σοβαρής έντασης

Ναυτία/έμετος

Φωνοφοβία/φωτοφοβία

Οποιαδήποτε δύο
χαρακτηριστικά

Οποιοδήποτε
σύμπτωμα

Ημικρανία με αύρα (~30%)
τουλάχιστον δύο επεισόδια:

... Πληρούν τα κριτήρια που
παρατίθενται για την ημικρανία
χωρίς αύρα

Τα συμπτώματα αύρας
περιλαμβάνουν: οπτικές
διαταραχές, αισθητηριακές
διαταραχές, και διαταραχές
της ομιλίας

Η αύρα είναι ένα σύμπλεγμα
νευρολογικών συμπτωμάτων
που εμφανίζονται **πριν ή κατά την**
έναρξη της ημικρανίας αλλά
μπορεί να σημειωθεί μετά την
έναρξη της φάσης του πόνου ή
να συνεχίζει στη φάση της
κεφαλαλγίας

Περιγραφή ημικρανικής κρίσης



4 διακριτές φάσεις



ΠΡΟΔΡΟΜΗ

Προειδοποιητικά
σημεία πριν την
κεφαλαλγία

- Κόπωση
- Επιθυμία για γλυκά
- Μεταβολή διάθεσης
- Δίψα
- Μετεωρισμός
- Αυχενική δυσκαμψία



ΑΥΡΑ

Αφαιρετικά
νευρολογικά
συμπτώματα που
προηγούνται 20-40
λεπτά

- Οπτικά
- Αισθητικά
- Κινητικά
- Αφασικά κτλ



ΠΟΝΟΣ

Πόνος αγγειακής
αρχής



ΜΕΤΑΚΡΠΙΚΗ ΦΑΣΗ

Αναφέρεται
αίσθημα
“hangover”,
“brain fog”,
διαταραχή
συγκέντρωσης

Τυπικά διαρκεί από 4 ώρες έως και 72 ώρες



Cruikshank - The morning after Headache

Περιγραφή ημικρανικής κρίσης

Τα συμπτώματα της ημικρανίας εμφανίζονται σε όλες τις φάσεις της

Πρόδρομη (Πριν την κεφαλαλγία)	Αύρα	Κεφαλαλγία	Αποδρομή (Μετά την κεφαλαλγία)
<ul style="list-style-type: none">▪ Προβλήματα συγκέντρωσης▪ Κόπωση▪ Αυξημένο αίσθημα δίψας▪ Φωτοφοβία▪ Κατάθλιψη▪ Έντονη επιθυμία για φαγητό▪ Αυξημένη διούρηση▪ Επαναλαμβανόμενο χασμουρητό▪ Ευφορία▪ Ευερεθιστότητα▪ Υπερδραστηριότητα▪ Αφασία▪ Υπερδραστηριότητα▪ Ναυτία▪ Ζητήματα ύπνου▪ Δυσκοιλιότητα▪ Διάρροια▪ Φωνοφοβία▪ Αυχενική δυσκαμψία	<ul style="list-style-type: none">▪ Μερική απώλεια της όρασης▪ Θολή όραση▪ Φώτα που αναβοσβήνουν▪ Κυμαποτές γραμμές, κηλίδες (ζγκζαγκ)▪ Μονόφθαλμη τύφλωση▪ Αλλοδυνία▪ Ημιπληγία ή αδυναμία κινητικότητας▪ Ακουστικές ψευδαισθήσεις, οσφρητικές ψευδαισθήσεις▪ Παραισθησία▪ Ζάλη▪ Μερική παράλυση (στην ημιπληγική ημικρανία)▪ Μειωμένη αίσθηση▪ Μείωση ή απώλεια ακοής▪ Δυσκαμψία/πόνος του αυχένα▪ Σύγχυση	<ul style="list-style-type: none">▪ Φωνοφοβία▪ Φωτοφοβία▪ Οοσμοφοβία▪ Κατάθλιψη ή σοβαρό άγχος▪ Ναυτία και έμετος▪ Μετεωρισμός▪ Εξάψεις και ρίγη▪ Ζάλη και ίλιγγος▪ Αφυδάτωση ή κατακράτηση υγρών	<ul style="list-style-type: none">▪ Τροποποιημένη διάθεση, ιδιαίτερα κατάθλιψη▪ Ναυτία, ζάλη▪ Κόπωση, κούραση, αδυναμία▪ Πτωχή συγκέντρωση και κατανόηση



Περιγραφή
ημικρανικής
κρίσης

παροξυσμικά επεισόδια


έντονου πόνου

Ναυτία/ έμετος

φωτοφοβία/ ηχοφοβία

οικογενειακό ιστορικό

βελτίωση με τον ύπνο ή/και τον έμετο



Ταξινόμηση
κεφαλαλγιών

Είναι κάθε κεφαλαλγία ημικρανία?

Πώς ταξινομούνται οι κεφαλαλγίες?

Υπάρχουν διαγνωστικά κριτήρια?

Μας βοηθούν αυτά τα κριτήρια?

Ταξινόμηση κεφαλαλγιών

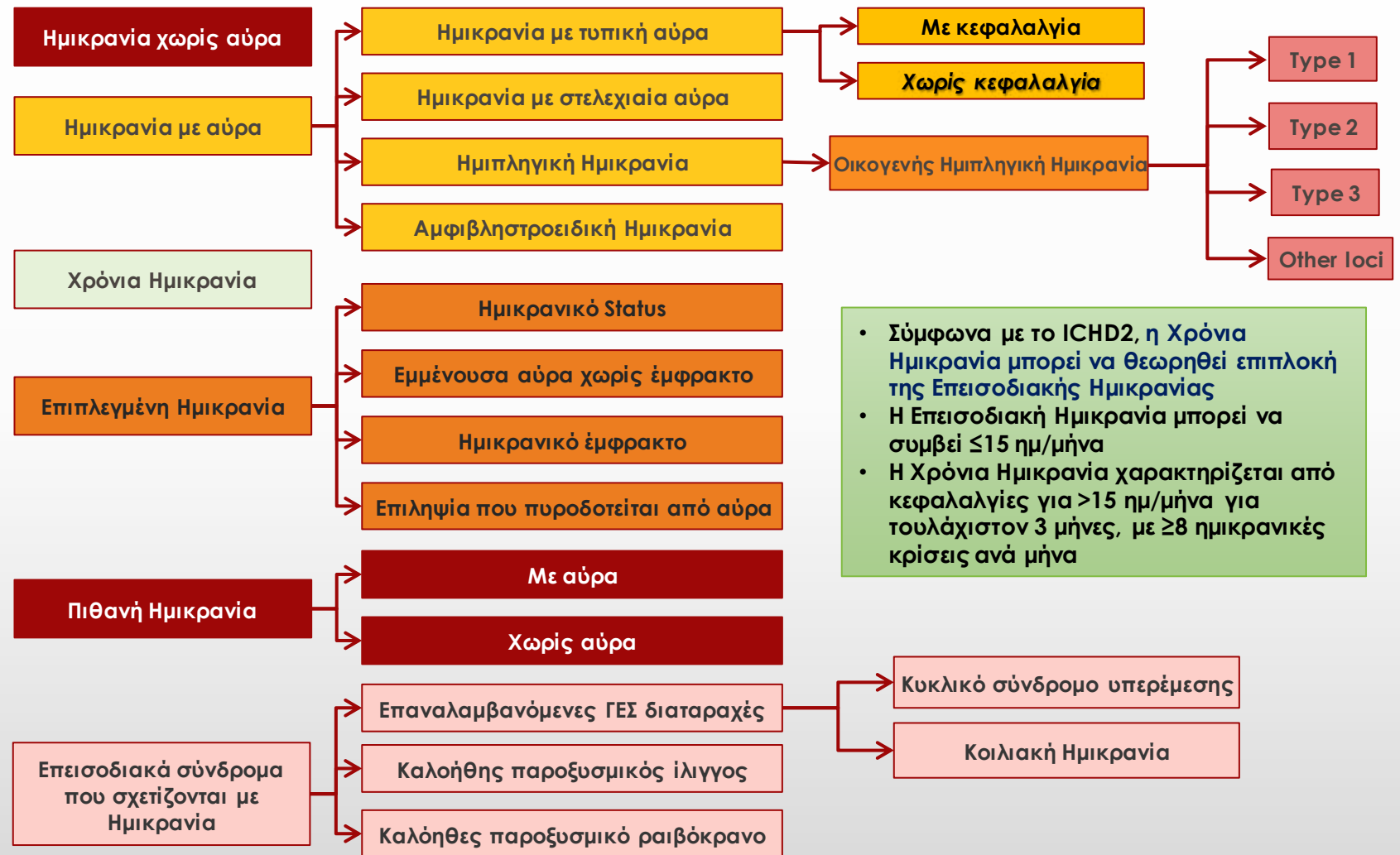
Πρωτοπαθής κεφαλαλγία

- **Ημικρανία**
- **Κεφαλαλγία τύπου τάσης**
- **Τριδυμική κεφαλαλγία αυτονόμου**
 - Αθροιστική κεφαλαλγία
 - Παροξυσμική ημικρανία
 - Sunct
- **Άλλες αταξινομήτες**
(πρωτοπαθής νυγμώδης, υπνική, μετά από σωματική άσκηση, μετά από σεξουαλική επαφή, κεραυνοβόλος, καθημερινή επίμονη, ημικρανική κατάσταση κτλ)

Δευτεροπαθής κεφαλαλγία


- Τραύμα κεφαλής ΑΜΣΣ
- Αγγειακές διαταραχές
- Μη αγγειακές ενδοκράνιες διαταραχές
- Χρήση ή απόσυρση από ουσίες
- Λοίμωξη
- Διαταραχές ομοιόστασης
- Προσωπαλγίες
- Ψυχιατρικές διαταραχές
- Κρανιακές νευραλγίες
- Αταξινομήτες....

Ταξινόμηση Ημικρανίας



- Σύμφωνα με το ICHD2, η Χρόνια Ημικρανία μπορεί να θεωρηθεί επιπλοκή της Επεισοδικής Ημικρανίας
- Η Επεισοδική Ημικρανία μπορεί να συμβεί ≤ 15 ημ/μήνα
- Η Χρόνια Ημικρανία χαρακτηρίζεται από κεφαλαλγίες για >15 ημ/μήνα για τουλάχιστον 3 μήνες, με ≥ 8 ημικρανικές κρίσεις ανά μήνα

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society. 3rd edition (beta version). Cephalalgia 2013;33:629–808;
 2. Lipton BR, et al. Headache 2015;55:103–122




Ταξινόμηση κεφαλαλγιών

Ποιες εγκεφαλικές δομές πονούν?

- Αρτηρίες εξαγώνου Willis
- Αισθητική μοίρα κρανιακών νεύρων
- Εξωκράνιες και ενδοκράνιες μεγάλες αρτηρίες
- Μύες κεφαλής
- Σκληρά μήνιγγα
- Φλεβώδεις κόλποι
- Επιπολής κρανιακές φλέβες
- Ανατομικοί σχηματισμοί κόγχων
- Παραρρινιοί κόλποι
- Οδόντες

Μεταβίβαση αλγεινού ερεθίσματος μέσω εγκεφαλικών συζυγιών (τρίδυμο, πνευμονογαστρικό, γλωσσοφαρυγγικό) ΚΑΙ ΤΩΝ αυχενικών ριζών A1,2,3



Η Κεφαλαλγία ως Επείγον Σύμπτωμα

Επείγουσες καταστάσεις κεφαλαλγίας

- Υπαραχνοειδής/ ενδοεγκεφαλική αιμορραγία
- Επισκληρίδιο/ υποσκληρίδιο αιμάτωμα
- Ισχαιμικό ΑΕΕ
- Θρόμβωση φλεβωδών κόλπων (εγκεφαλική φλεβοθρόμβωση)
- Αρτηριακό διαχωριστικό ανεύρυσμα
- Μηνιγγίτιδα/ Εγκεφαλίτιδα
- Γλαύκωμα
- Όγκοι ΚΝΣ
- Υδροκέφαλος
- Κροταφική αρτηριίτιδα
- Προεκλαμψία/ Εκλαμψία
- Ιδιοπαθής ενδοκράνια υπέρταση κτλ



Η κεφαλαλγία
ως επείγον
σύμπτωμα

Πότε ανησυχώ!!

- Πρωτοεμφανιζόμενη κεφαλαλγία
- Ηλικία >55
- Αλλαγή χαρακτήρα (και όχι έντασης) κεφαλαλγίας
- Χρόνια καθημερινή κεφαλαλγία
- Εμφάνιση αποκλειστικά ομόπλευρα
- Προηγούμενη κάκωση
- Συστηματική νόσος
- Επιληπτικές κρίσεις
- Άτυπα συμπτώματα αύρας
- Ευρήματα στη νευρολογική εξέταση
- Ογκολογία
- HIV
- Εγκυμοσύνη



Ερωτήσεις για αρχική διαλογή

- Πότε
- Πόσο συχνά
- Πού
- Πόσο διαρκεί
- Τι ένταση
- Χαρακτήρας άλγους
- Συνοδά συμπτώματα
- Πρόδρομα συμπτώματα
- Εκλυτικοί παράγοντες
- Οικογενειακό ιστορικό
- Ύπνος
- Ψυχική διάθεση
- Σχέση με έμμηνο ρύση
- Λήψη φαρμακευτικής αγωγής
- Κατάχρηση ουσιών
- Ανταπόκριση σε αναλγητικά





Απαιτούμενη Διερεύνηση?

- Αιματολογικές/ Βιοχημικές/ Ανοσολογικές
- Ακτινογραφίες
- Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα
- Οσφυονωτιαία παρακέντηση
- Βυθοσκόπηση
- Αγγειογραφία
- Αξονική/ Μαγνητική τομογραφία

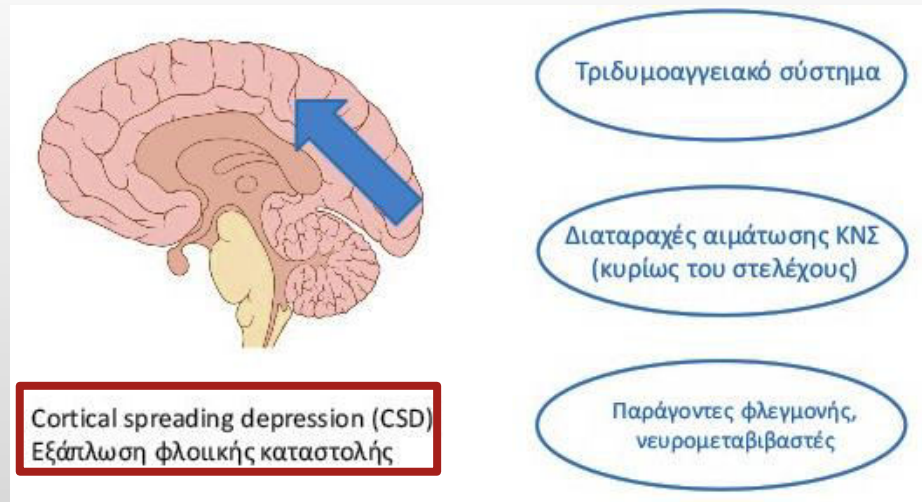


Διάγνωση και Διαφορική Διάγνωση

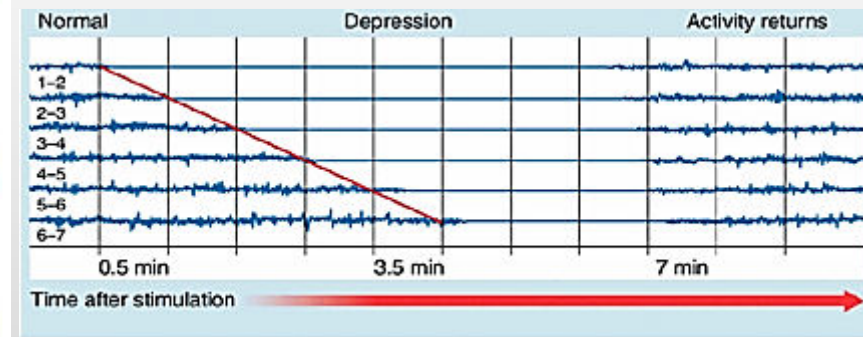
- **ΔΕΝ** υπάρχει διαθέσιμη εξέταση ή βιοδείκτης για να τεθεί η διάγνωση της ημικρανίας
 - Η διάγνωση είναι **κλινική** και **εξ αποκλεισμού**
 - **Νευροαπεικονιστικός έλεγχος με αξονική ή μαγνητική δεν θέτει την διάγνωση της ημικρανίας** (δείχνουν δομή και όχι λειτουργία).
- Χρησιμοποιούνται για αποκλεισμό των μιμητών*
- Η διάγνωση της ημικρανίας με ή χωρίς αύρα τίθεται με ICHD κριτήρια

Παθοφυσιολογία

- Παραμένει αδιευκρίνιστη
- **Αγγειακή Θεωρία** (μεταβολή εύρους αγγείων)
- **Νευρογενή Θεωρία** (εγκεφαλικές δομές και νεύρα)
 - Ενεργοποίηση και ευαισθητοποίηση του ΚΝΣ
 - Ενεργοποίηση τριδυμο-αγγειακού συστήματος
 - ❖ Έκκριση νευροπεπτιδίων (**CGRP**, σεροτονίνη, κατεχολαμίνες, ουσία P, βραδυκινίνη, προσταγλανδίνες κτλ)
 - ❖ Διέγερση αλγαισθητικών υποδοχέων

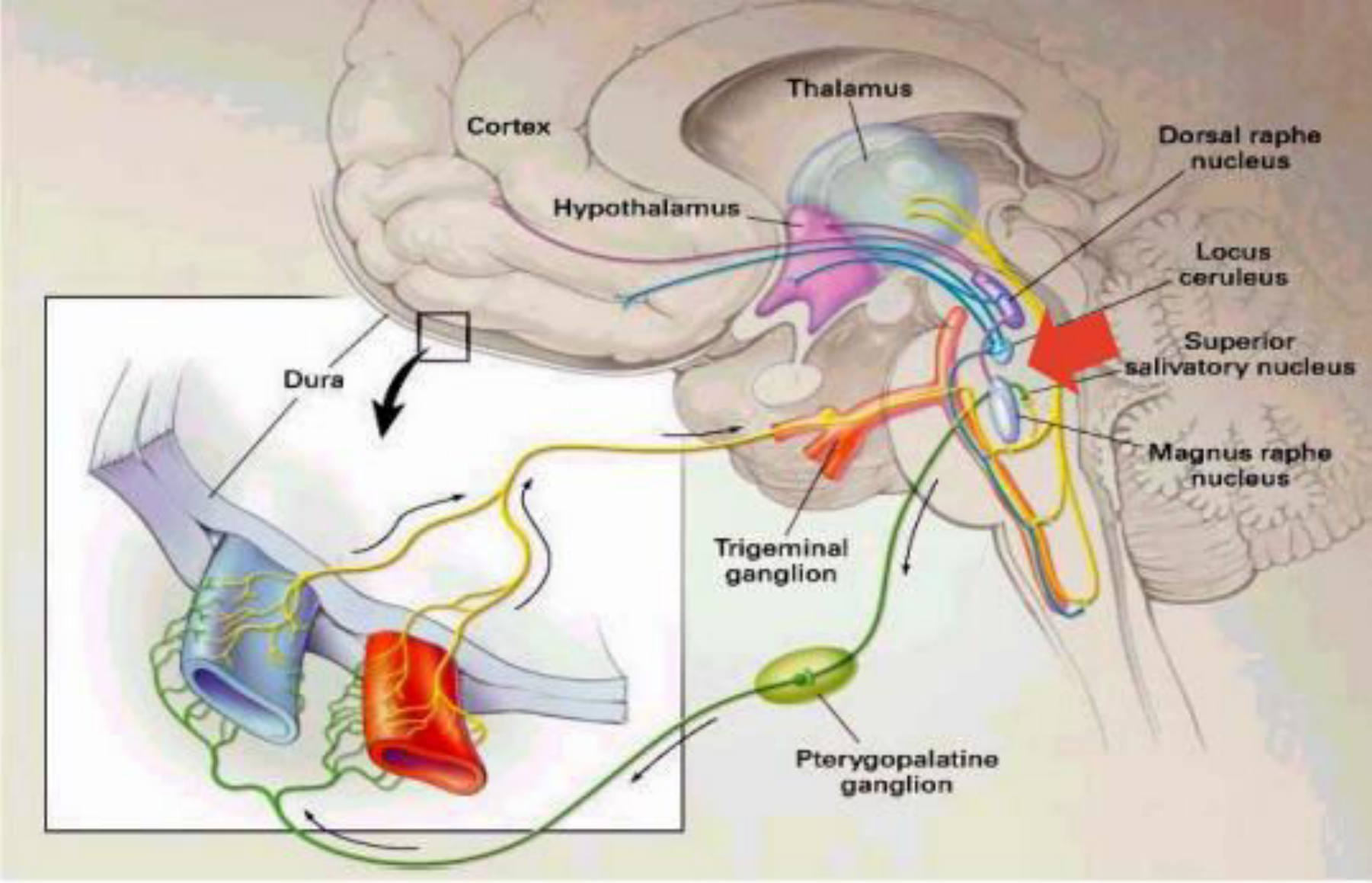


Cortical Spreading Depression (Leao, 1944)



1. Blau JN. Migraine: theories of pathogenesis. Lancet. 1992;339:1202-1207
2. Leao AAP. Spreading depression of activity in cerebral cortex. J Neurophysiol. 1944;7:359-390
3. Lauritzen M. Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory. Brain. 1994;117 (Pt 1):199-210
4. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Headache in Clinical Practice. 2nd ed. London, England: Martin Dunitz; 2002.

Παθοφυσιολογία





Πού οφείλεται η ημικρανία



Αν και οι αιτίες που την προκαλούν ή την πυροδοτούν είναι άγνωστες, φαίνεται ότι το **CGRP** διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο στην υποκείμενη παθολογία



Έχει αποδειχθεί ότι τα **επίπεδα του CGRP** αυξάνουν κατά την έναρξη της κρίσης και επιστρέφουν στο φυσιολογικό με την υποχώρηση του πόνου διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο στην υποκείμενη παθολογία



Κεφαλαλγία από κατάχρηση αναλγητικών

- A. Κεφαλαλγία ≥ 15 ημέρες/μήνα, σε ασθενή με γνωστό ιστορικό
- B. Κατάχρηση ≥ 1 σκευάσματος ως συμπτωματική θεραπεία
- ≥ 10 ημ/μήνα εργοταμίνη
 - ≥ 10 ημ/μήνα τριπτάνες
 - ≥ 15 ημ/μήνα μη οπιοειδών αναλγητικών
 - ❖ Παρακεταμόλη/ Ακεταμινοφαίνη
 - ❖ ΜΣΑΦ
 - ❖ Ακετυλοσαλικυλικό
 - ❖ Άλλα...
 - ≥ 10 ημ/μήνα οπιοειδή
 - ≥ 10 ημ/μήνα αναλγητικό με ή χωρίς καφεΐνη
- C. Κεφαλαλγία δε μπορεί να αποδοθεί σε άλλα αίτια

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders ICHD-3, 3rd edition. Cephalalgia 2018; 38: 1–211;
2. Hans-Christoph Diener, Dagny Holle, Thomas Dresler, Charly Gaul; Dtsch Arztebl Int 2018; 115: 365–70
3. Schramm SH, Obermann M, Katsarava Z, Diener HC, Moebus S, Yoon MS: Epidemiological profiles of patients with chronic migraine and chronic tension-type headache. J Headache Pain 2013; 14: 40
4. Diener HC, Limmroth V: Medication-overuse headache: a worldwide problem. Lancet Neurology 2004; 3: 475–83

Μια ιδιαίτερη
μορφή
κεφαλαλγίας

Κεφαλαλγία από κατάχρηση αναλγητικών

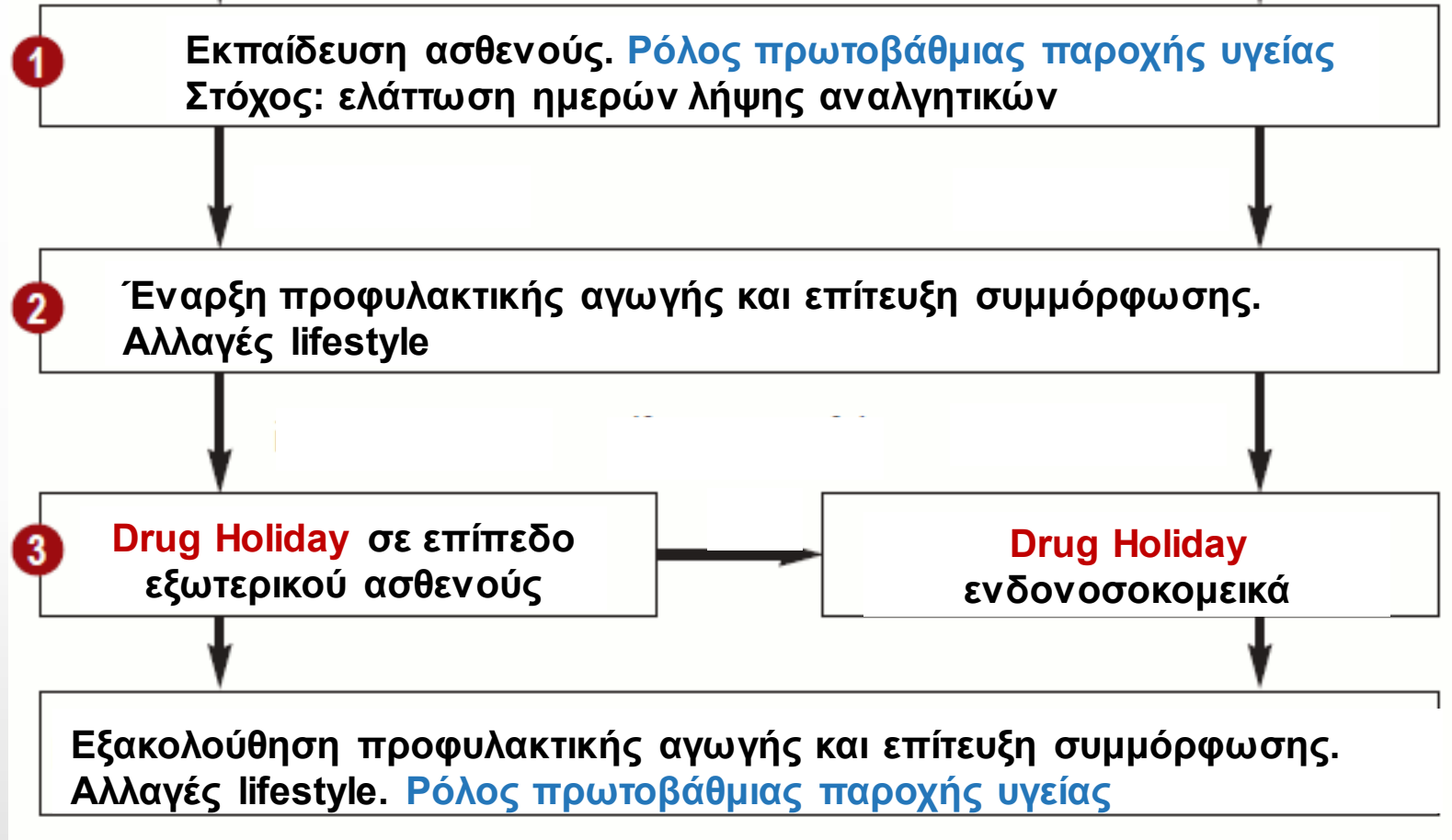
Μια ιδιαίτερη
μορφή
κεφαλαλγίας

Risk factors	Odds ratio	95% CI
Age (<50 years)	1.8	[1.3; 2.4]
Female sex	1.9	[1.4; 2.6]
Low educational attainment	1.9	[1.2; 3.0]
Chronic musculoskeletal symptoms	1.9	[1.4; 2.7]
Gastrointestinal disturbances	1.6	[1.1; 2.2]
Anxiety disorder or depression	4.7	[2.4; 9.0]
Smoking	1.8	[1.2; 2.5]
Lack of exercise	2.7	[1.2; 6.3]
Metabolic syndrome	5.3	[1.6; 24.6]
Regular use of tranquilizers	5.2	[3.0; 9.0]
Regular use of acetylsalicylic acid	0.5	[0.3; 0.9]
Frequent use of ibuprofen	0.7	[0.5; 1.0]
Frequent use of opioids	2.3	[1.3; 3.9]

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders ICHD-3, 3rd edition. Cephalalgia 2018; 38: 1–211;
2. Hans-Christoph Diener, Dagny Holle, Thomas Dresler, Charly Gaul; Dtsch Arztebl Int 2018; 115: 365–70
3. Schramm SH, Obermann M, Katsarava Z, Diener HC, Moebus S, Yoon MS: Epidemiological profiles of patients with chronic migraine and chronic tension-type headache. J Headache Pain 2013; 14: 40
4. Diener HC, Limmroth V: Medication-overuse headache: a worldwide problem. Lancet Neurology 2004; 3: 475–83

Κεφαλαλγία από κατάχρηση αναλγητικών

Μια ιδιαίτερη
μορφή
κεφαλαλγίας



1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders ICHD-3, 3rd edition. Cephalalgia 2018; 38: 1–211;

2. Hans-Christoph Diener, Dagny Holle, Thomas Dresler, Charly Gaul; Dtsch Arztebl Int 2018; 115: 365–70

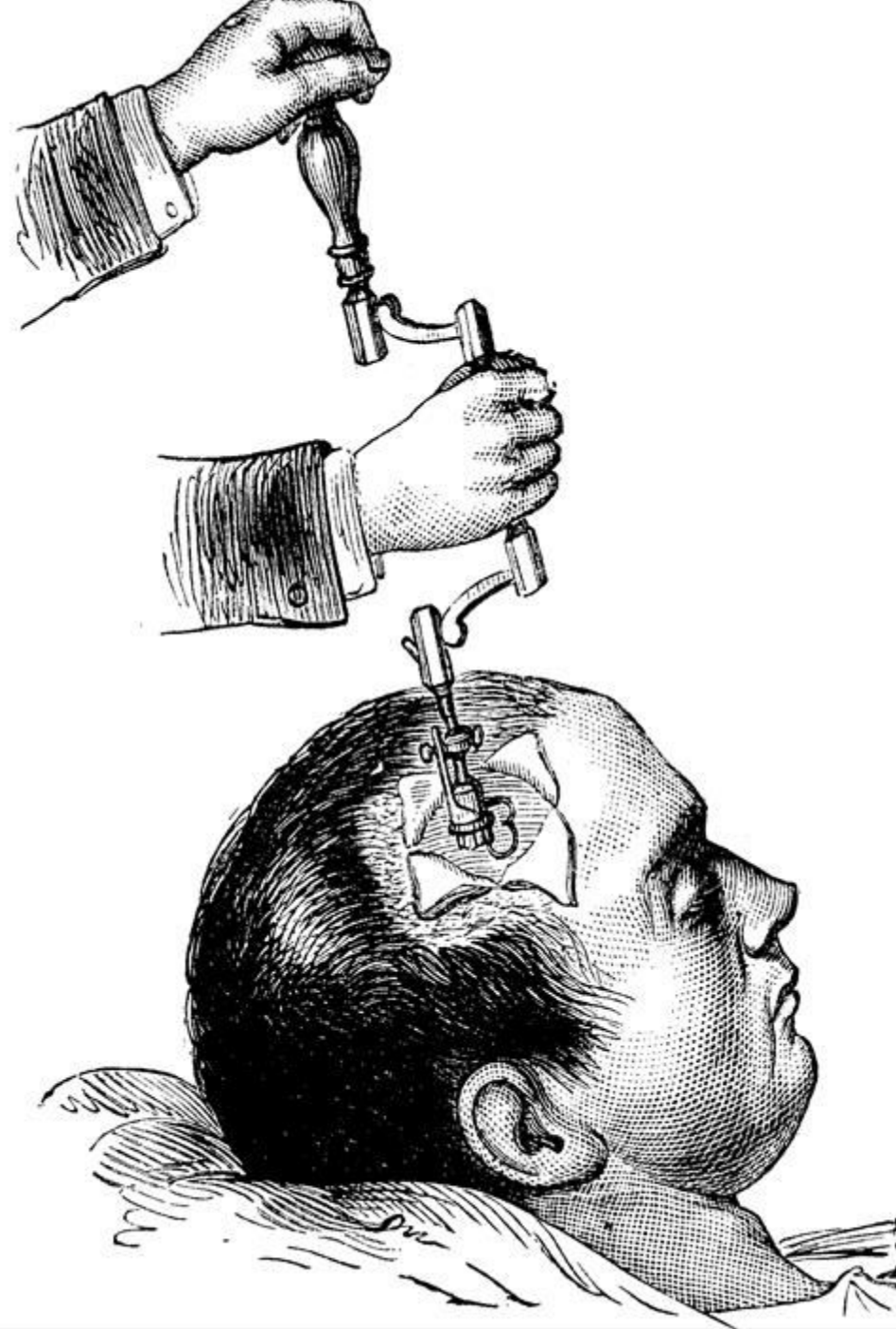
3. Schramm SH, Obermann M, Katsarava Z, Diener HC, Moebus S, Yoon MS: Epidemiological profiles of patients with chronic migraine and chronic tension-type headache. J Headache Pain 2013; 14: 40

4. Diener HC, Limmroth V: Medication-overuse headache: a worldwide problem. Lancet Neurology 2004; 3: 475–83



The Cure for a Headache - David Henry Friston

Θεραπευτική
Ημικρανίας
ακραία μέτρα...



Θεραπευτική Ημικρανίας ακραία μέτρα...

Οι «θεραπευτικοί» τρυπανισμοί τοποθετούνται
στη Νεολιθική εποχή (7.000π.Χ.)



Jan 22nd,
Operation

Decompressive craniotomy (Right)
Spongy, brittle bone - a definite
sinus was opened into in the
posterior portion of the decompressive
opening - operation during an "attack"

FIG. 8. Harvey Cushing's note describing one of his craniotomy procedures for headache treatment, which reads: "Decompressive craniotomy (Right) Spongy, brittle bone - a definite sinus was opened into in the posterior portion of the decompressive opening - Operation during an 'attack.'" Image courtesy of the *Journal of Neurosurgery*. Reprinted from Latimer K et al: *J Neurosurg* 115:924-928, 2011.

Θεραπευτική Ημικρανίας





Αλλαγή συνηθειών

Αλλαγή συνηθειών (*lifestyle modification*)

- Γεύματα: τακτικά, ελαφρά
- Διατροφικές επιλογές: αποφυγή ειδών περιπτέρου, τροφές υψηλού γλυκαιμικού δείκτη, συντηρητικά, τροφές με αμίνες, σοκολάτα
- Τακτική ενυδάτωση
- Ύπνος: επαρκής, καλή υγιεινή ύπνου
- Έλεγχος στο χρόνο οθόνης
- Αποφυγή υπερβολικής έκθεση στον ήλιο και μεγάλων αλλαγών στη θερμοκρασία περιβάλλοντος
- Συστηματικά άσκηση
- Τουλάχιστον δύο περιόδους ελεύθερου χρόνου στην εβδομάδα
- Διαχείριση stress

Θεραπευτικοί Πυλώνες



Τι ισχύει στη θεραπευτική της ημικρανίας



“ΑΥΤΟΔΙΑΧΕΙΡΗΣΗ”

Αυτοβούλως λαμβάνουν σκευάσματα άνευ ιατρικής συνταγής για ανακούφιση συμπτωμάτων (συμπτωματική θεραπεία)



ΠΡΟΛΗΨΗ

Λιγαστές θεραπείες με την ιδιαιτερότητα ότι προορίζονται για αντιμετώπιση άλλων παθήσεων (επιληψία, καρδιοπάθειες, κατάθλιψη κτλ)

80%

ΑΠΟΓΟΗΤΕΥΣΗ ΔΙΑΚΟΠΗ

Σε ποσοστό >80% διακόπτουν αυτοβούλως την αγωγή
Εναλλακτικοί τρόποι αντιμετώπισης



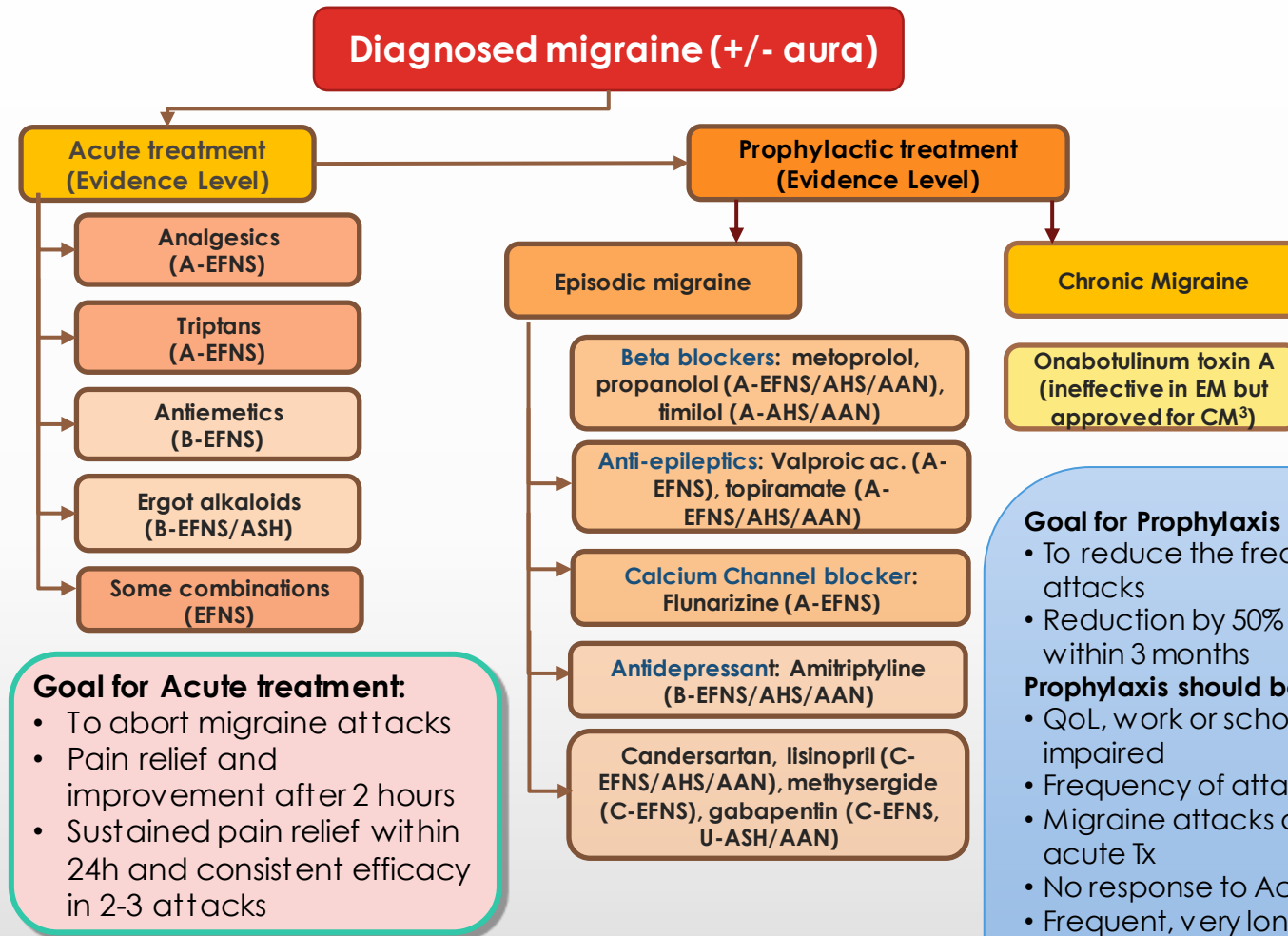
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΜΒΟΥΛΗ

Μόλις το 4% αναζητούν εκτίμηση από “ειδικό”

Γενικές αρχές θεραπείας

Κατευθυντήριες οδηγίες AHS/AAN 2012, EFNS 2009

Local recommendations by different organizations differ between countries



Θεραπευτικοί Πυλώνες

Οξεία/ Συμπτωματική Θεραπεία

- **Ανακούφιση**
- Περιορίζονται σε ένα στενό θεραπευτικό παράθυρο:
 - **Μέτρια ή ασυνεπή οφέλη**
 - **Προβλήματα ανοχής**
 - **medication-overuse headache**

Προφυλακτική Θεραπεία

- Στόχος να μειωθεί η συχνότητα, η ένταση και η διάρκεια
- **Πολύ λίγες πραγματικά αποτελεσματικές Θεραπείες!!!**
 - ❑ Στο σύνολο τους οι υπάρχουσες προφυλακτικές θεραπείες σχετίζονται με προβλήματα στην ανοχή...



Θεραπεία οξείας φάσης

- Τριπτάνες
- Αντιφλεγμονώδη
- Αντιεμετικά
- Οπιοειδή
- Κορτικοστεροειδή
- *Κανναβινοειδή (CBD, THC κτλ)??*

1. Giamberardino MA, et al. *Expert Opin Emerging Drugs* 2015;20:137–147

2. Aizpurua-Olaizola O, Elezgarai I, Rico-Barrio I, Zarandoni I, Etxebarria N, Usobiaga A, Targeting the endocannabinoid system: future therapeutic strategies: *Drug Discov Today*. 2017 Jan;22(1):105-110

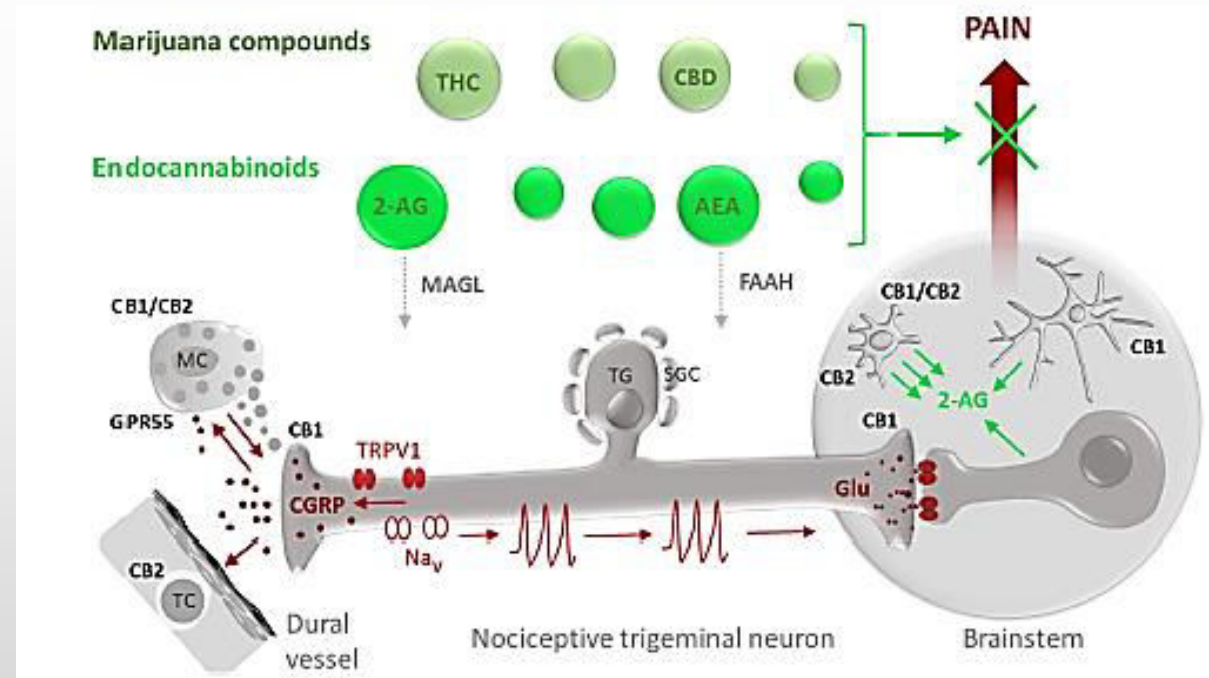
3. Davis, M. P. (2014). *Cannabinoids in pain management: CB1, CB2 and non-classic receptor ligands*. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 23(8), 1123–1140



Emerging Role of (Endo)Cannabinoids in Migraine

Pinja Leimuranta¹, Leonard Khiroug^{2,3*} and Rashid Giniatullin^{1,4}†


¹A.I. Virtanen Institute for Molecular Sciences, University of Eastern Finland, Kuopio, Finland, ²Neurotar Ltd., Helsinki, Finland, ³Neuroscience Center, University of Helsinki, Helsinki, Finland, ⁴Laboratory of Neurobiology, Kazan Federal University, Kazan, Russia



1. Aizpurua-Olaizola O, Elezgarai I, Rico-Barrio I, Zarandona I, Etxebarria N, Usobiaga A, Targeting the endocannabinoid system: future therapeutic strategies: Drug Discov Today. 2017 Jan;22(1):105-110

2. Davis, M. P. (2014). Cannabinoids in pain management: CB1, CB2 and non-classic receptor ligands. Expert Opinion on Investigational Drugs, 23(8), 1123-1140

Θεραπεία
οξείας φάσης



Γενικές αρχές προφυλακτικής αγωγής

- ❑ **Εξατομίκευση**
- ❑ Έναρξη της αγωγής με την θεραπεία για την οποία υπάρχει η καλύτερη τεκμηρίωση αποτελεσματικότητας
- ❑ Έναρξη με χαμηλή δόση, αργή τιτλοποίηση (**start low, go slow**)
- ❑ Εξασφάλιση επαρκούς χρονικά δοκιμής (~2 μήνες)
- ❑ Η χρησιμοποίηση πχ, ενός βραδέως δρώντος σκευάσματος μπορεί να βελτιώσει τη συμμόρφωση

Γενικές αρχές προφυλακτικής αγωγής

TABLE 2. ORAL MEDICATIONS FOR MIGRAINE PREVENTION			
Drug/(Evidence level)	Dose	Adverse reactions	Mechanism of action
Antiepileptic drugs			
Topiramate ¹³⁻¹⁵ /(Level A)	25-200 mg/day	Cognitive changes, glaucoma, hyperchloremic acidosis, nephrolithiasis, paresthesias	Inhibits excitatory activity (glutamate) and enhances inhibitory activity (GABA)
Divalproex, sodium valproate ^{15,16} (Level A)	400-1,000 mg/day	Alopecia/hair thinning, bone marrow dysfunction, drowsiness, hepatitis, neural tube defects pancreatitis, teratogenicity, tremor, weight gain	Increases GABA to attenuate nociceptive neurotransmission; modulates serotonin
Beta-blockers			
Propranolol ¹⁷ /(Level A)	40-240 mg/day	Bradycardia, bronchospasm, depression, dizziness, fatigue, impotence	Reduces adrenergic tone, norepinephrine release, and synthesis, and inhibits β -adrenergic receptors
Metoprolol ¹⁸ /(Level A)	100-200 mg/day		
Timolol ¹⁹ /(Level A)	20-60 mg/day		
Atenolol ²⁰ /(Level B)	50-200 mg/day		
Antidepressants and tricyclic antidepressants			
Venlafaxine ^{21,22} /(Level B)	70-225 mg/day	Drowsiness, nausea	Inhibits serotonin/norepinephrine reuptake
Tricyclic antidepressant, amitriptyline ²³ /(Level B)	10-300 mg/day	Agitation, anticholinergic effects (dry mouth, constipation, blurred vision), postural hypotension, sedation, seizures, sexual dysfunction, tremor, weight gain	Inhibits norepinephrine and serotonin high-affinity uptake; downregulates β -adrenergic receptors to decrease excitatory activity
Angiotensin receptor blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors			
Lisinopril/(Level C)	10-40 mg/day	Cough, dizziness, fatigue, hypotension	Blocks conversion of angiotensin I to angiotensin II and degradation of bradykinin, enkephalin, and substance P; increases prostacyclin
Candesartan/(Level C)	16-32 mg/day	Cough, dizziness, fatigue, hypotension	Angiotensin receptor blockade, unknown mechanism for migraine
Nonsteroidal anti-inflammatory agents (NSAIDS)			
Naproxen/naproxen sodium ^{18,24} /(Level B)	500-1100 mg/day	Diarrhea, heartburn, gastric bleeding, stomach pain; use with caution in patients with gastrointestinal problems, hypertension, cardiovascular risk factors, or renal insufficiency	Inhibits prostaglandin biosynthesis and platelet aggregation
Histamine ²⁵ /(Level B)	1-10 ng subcutaneous twice/week	Itching, injection reaction (burning sensation)	Inhibits mast cell degranulation and neuropeptide release at C-fiber endings and may modulate C-fibers and mast cell communication to control neurogenic inflammation
Cyproheptadine ²⁶	4 mg/day	Dry mouth, edema (ankle), light-headedness, nausea, sedation, weight gain; may inhibit growth in children	Serotonin, histamine, and muscarinic cholinergic receptor antagonist

Ενέσιμες Θεραπείες

TABLE 4. INJECTABLE MEDICATIONS FOR MIGRAINE PREVENTION

Drug/(Evidence level) ^a	Dose	Adverse reactions	Mechanism of action
Toxin			
OnabotulinumtoxinA/ (Level A)	75-225 MU	Muscle paralysis	Inhibits neurotransmitter release from presynaptic nerve endings
Calcitonin gene-related peptide antagonists			
Erenumab/(Level A)	70 mg/month SC or 140 mg/month	Injection site reactions, constipation	Blocks CGRP activity by binding to CGRP receptor
Fremanezumab/(Level A)	225 mg/month SC or 675 mg/3 months SC	Injection site reactions, constipation	Blocks CGRP activity by binding to CGRP
Galcanezumab/(Level A)	240 mg loading dose, then 120 mg/month SC	Injection site reactions, constipation	Blocks CGRP activity by binding to CGRP

^aLevel A = at least 2 high-quality randomized, controlled trials (RCTs) demonstrating efficacy.
Abbreviations: CGRP, calcitonin gene-related peptide; SC, subcutaneous.

Αλήθειες και Ψέματα

44% Δεν είχαν διαγνωσθεί ποτέ

49% Αντιμετώπισαν τις κρίσεις μόνο με OTC προϊόντα

29% Αντιμετώπισαν τις κρίσεις με συνδυασμό συνταγογραφούμενων και OTC σκευασμάτων για την έξαρση

26% Είχε λάβει προφυλακτική θεραπεία αλλά διεκόπη

12% Λάμβανε προφυλακτική θεραπεία *(από ποιον?)*

25% Συμμορφώνεται σε 6 μήνες προφυλακτικής αγωγής

20% Συμμορφώνεται σε 12 μήνες προφυλακτικής αγωγής



Αιτίες αποτυχίας προφυλακτικής θεραπείας

- **Παρενέργειες (χαμηλή ανοχή)**
- **Διάγνωση** λανθασμένη ή ατελής
 - ❑ Λανθασμένη διάγνωση πρωτοπαθούς κεφαλαλγίας
 - ❑ Αδιάγνωστη δευτεροπαθής κεφαλαλγία
 - ❑ 2 (ή περισσότεροι) τύποι κεφαλαλγίας
- **Ανεπαρκής δοσολογία ή διάρκεια** θεραπείας
- Διέφυγαν παράγοντες που αναζωπυρώνουν τη νόσο
- **Κατάχρηση** αναλγητικών-καφεΐνης, στέρηση ύπνου, φάρμακα
- Συνυπάρχον **γενικό** ή **ψυχιατρικό** νόσημα
 - ❑ Κατάθλιψη, αγχώδης διαταραχή, συναισθηματικές διαταραχές
 - ❑ Αγγειακό νόσημα
- Άλλοι παράγοντες
 - ❑ Μη ρεαλιστικές **προσδοκίες, πτωχή συμμόρφωση**
 - ❑ Non- responders
 - ❑ Κόπωση λήψης αγωγής



Στόχοι θεραπείας στην ημικρανία ...ποιότητα ζωής

- ❑ Μείωση του αριθμού των ημερών ημικρανίας (>50%)
- ❑ Μείωση της σοβαρότητας και της έντασης του πόνου
- ❑ Βελτίωση της ανταπόκρισης στην οξεία θεραπεία
- ❑ Προφύλαξη από την κατάχρηση φαρμάκων
- ❑ Βελτίωση της συμμόρφωσης

Ενημέρωση = Εμπιστοσύνη

Τι νεότερο υπάρχει
στην θεραπευτική
προσέγγιση της
ημικρανίας?



Τι είναι το CGRP?

CGRP είναι ένα **νευροπεπτίδιο** που αποτελείται από 37 αμινοξέα και κωδικοποιείται από το **γονίδιο της καλσιτονίνης**

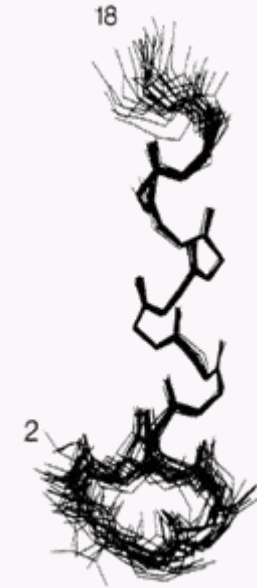
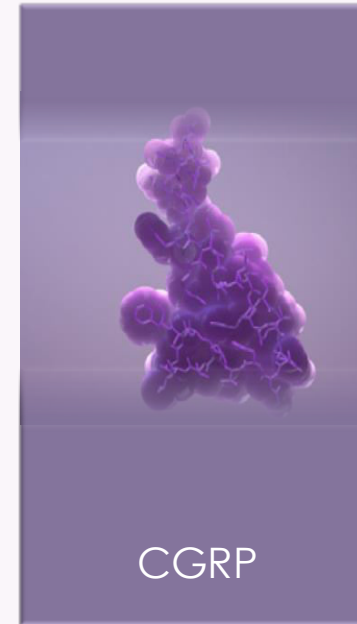
Ευρέως καταμετρημένο και στο κεντρικό και στο περιφερικό νευρικό σύστημα

Υπάρχει στα νεύρα του τριδυμικού συστήματος

Η ενεργοποίηση του τριδύμου νεύρου προκαλεί την απελευθέρωση του CGRP από τις περιαγγειακές νευρικές απολήξεις

Κατά τη διάρκεια των ημικρανικών κρίσεων, αυξάνονται τα επίπεδα CGRP στον ορό

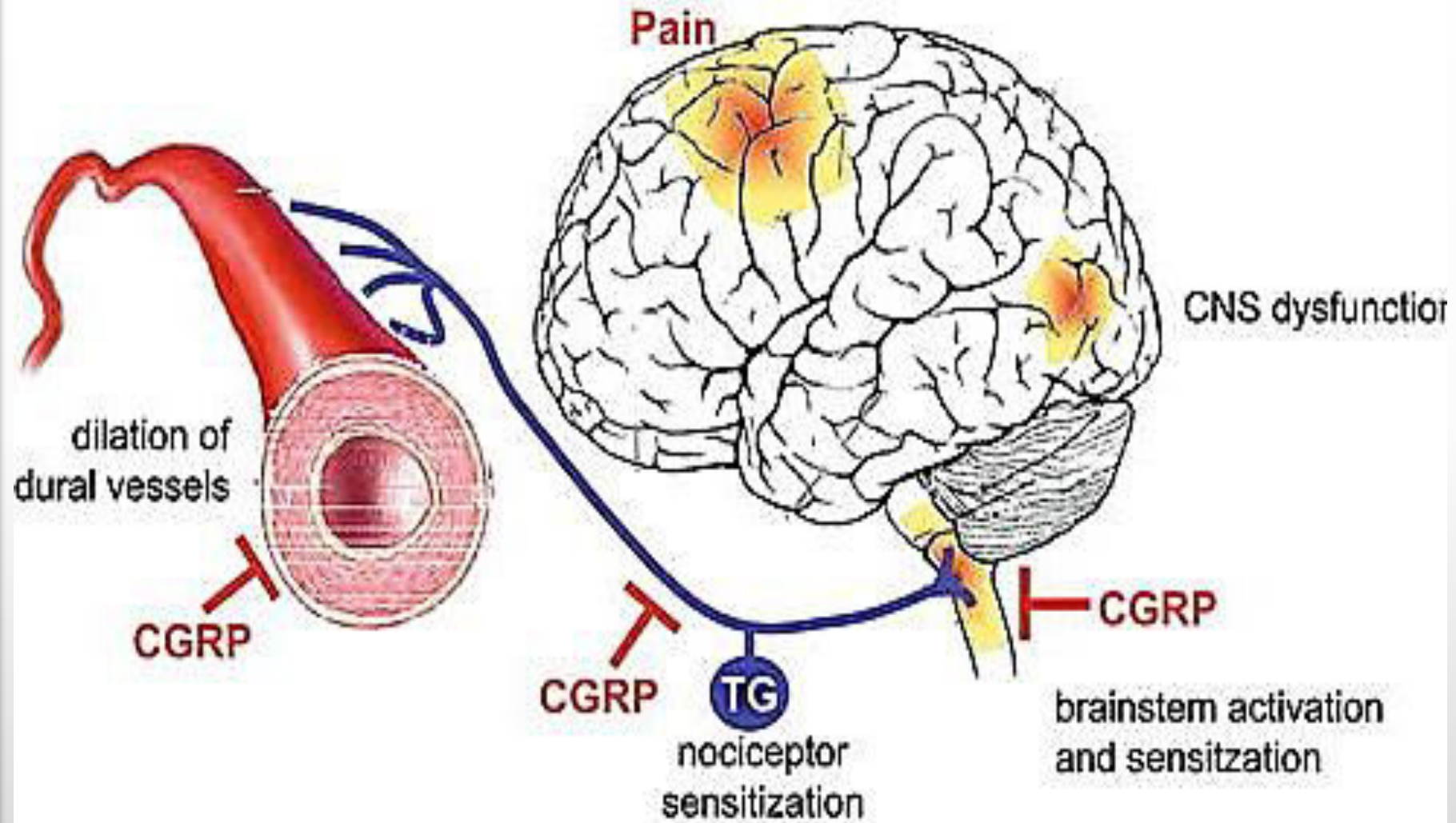
Εκλεκτικοί ανταγωνιστές του CGRP και του υποδοχέα του αντιμετωπίζουν αποτελεσματικά την ημικρανία



Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Thr-Cys-Val-Thr-His-Arg-Leu-Ala-Gly-Leu-Leu-Ser-Arg-Ser-Gly-Gly-Val-Val-Lys-Asn-Asn-Phe-Val-Pro-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH^{27,8}

1. Ho TW, et al. *Nat Rev Neurol*. 2010;6(10):573-582.
2. Durham PL. *Headache*. 2006;46:S3-S8
3. Goadsby PJ, et al. *Ann Neurol*. 1990;28(2):183-187
4. Edvinsson L, Goadsby PJ. *Eur J Neurol*. 1998;5:329-341
5. Cemuda-Morollón E, et al. *Neurology*. 2013;81(14):1191-1196
6. Giamberardino MA, Martelletti P. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2015;20(1):137-147
7. Breeze AL. *Biochemistry*. 1991;30(2):575-582.
8. Russell FA, et al. *Physiol Rev*. 2014;94:1099-1142.

Η εποχή των μονοκλωνικών αντισωμάτων



Η εποχή των μονοκλωνικών αντισωμάτων

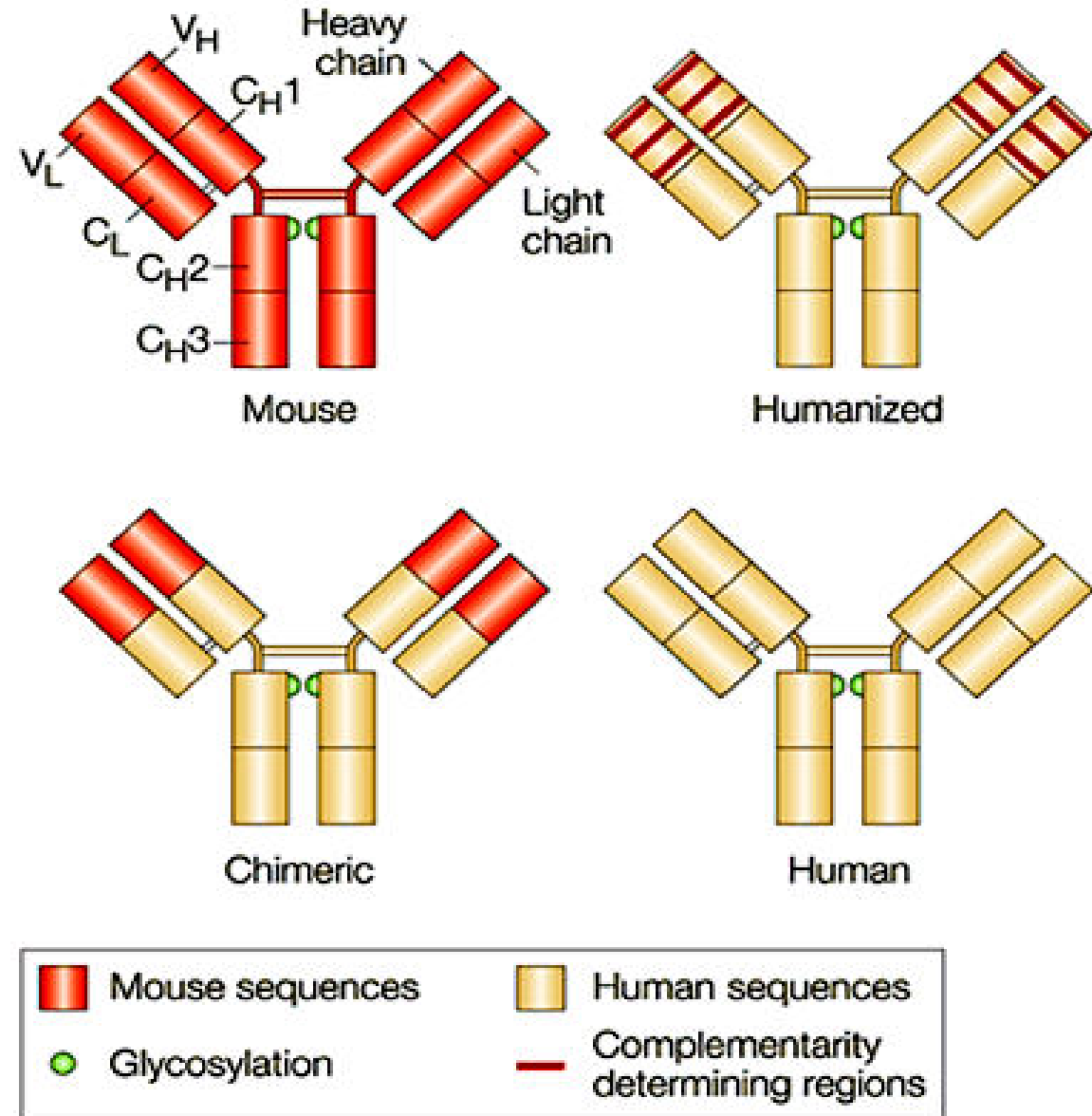
INN or code name	ALD403/ eptinezumab	LY2951742/ galcanezumab	TEV-48125/ fremanezumab	AMG 334/ erenumab
Primary Sponsoring Company	Alder Biopharmaceuticals	Eli Lilly and Company	Teva Pharmaceutical	Novartis/Amgen
Molecular Format	Humanized IgG ₁	Humanized IgG ₄	Humanized IgG ₂	Human IgG ₂
Target	CGRP	CGRP	CGRP	CGRP receptor
Route of administration	IV	SC	SC	SC
Loading dose	No	Yes; 240 mg then 120 mg QM	Yes (CM only); 675mg then 225 QM	No
Dosage, no. of injections, volume	30 minute infusion of 100mL*	120mg: 1 x 1.0 mL; 240 mg: 2 x 1.0 mL	225 mg: 1 x 1.5 mL; 675 mg: 3 x 1.5 mL	70mg: 1 x 1.0 mL; 140mg: 2 x 1.0 mL

CGRP, calcitonin gene-related peptide; CM, chronic migraine; INN, international nonproprietary name; QM, once monthly

*Therapeutic dose to be determined

1. Pellesi L, et al. Clin Pharm Drug Develop. Pub. 14-Apr-2017
2. Roskos LK. Drug Dev Res. 2004;61:108-120
3. Tepper S et al. EHMTIC 2016 (Poster P057)
4. Dodick DW. et al. Lancet Neurol. 2014; 13(9):885-92
5. Bigal ME. et al. Lancet Neurol. 2015; 14(11): 1081-90
6. Bigal ME. et al. Lancet Neurol. 2015; 14(11): 1091-100

Τα μονοκλωνικά αντισώματα



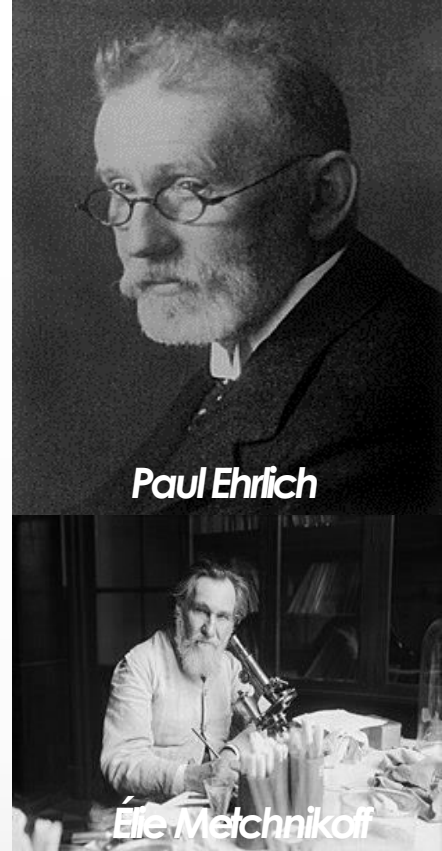
1. R. Hohlfeld and H. Wekerle, "Drug insight: using monoclonal antibodies to treat multiple sclerosis," *Nature Reviews. Neurology*, vol. 1, no. 1, p. 34, 2005.

2. S. Swaminathan and S. Riminton, "Monoclonal antibody therapy for non-malignant disease," *Issues*, p. 1, 2006

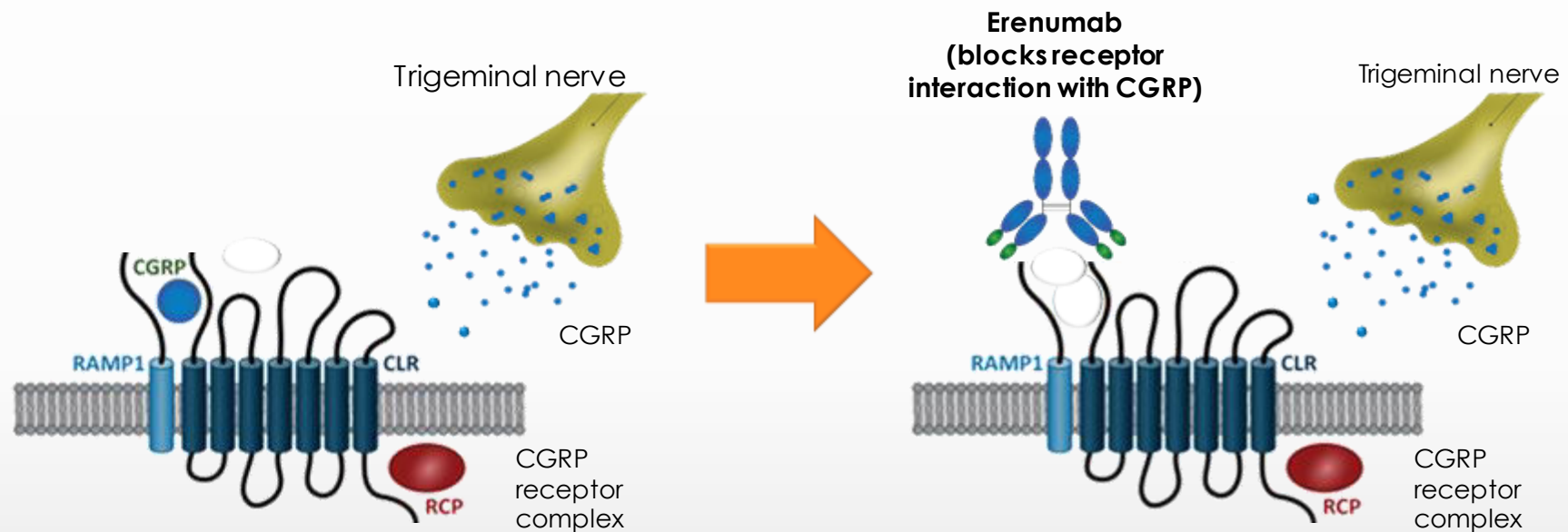
3. O. H. Brekke and I. Sandlie, "Therapeutic antibodies for human diseases at the dawn of the twenty-1st century," *Nature reviews. Drug discovery*, vol. 2, no. 1, p. 52, 2003

Τα μονοκλωνικά αντισώματα

- ❑ Ειδική αλληλεπίδραση με στόχους
- ❑ Η ιδέα των “**magic bullets**” *Paul Ehrlich & Élie Metchnikoff, 1908 Nobel Prize in Physiology or Medicine*
- ❑ *Kohler, Milstein, Niels Kaj Jerne 1984 Nobel Prize*
- ❑ 1986: *αντι-CD3*. Για απόρριψη μοσχευμάτων
- ❑ 1988: Ο Winter πρωτοπόρησε στην παραγωγή εξανθρωποποιημένων mAbs
- ❑ Παραγωγή εξανθρωποποιημένων mAbs
Daclizumab: Το πρώτο εξανθρωποποιημένο αντίσωμα (anti-CD25)
- ❑ Μεταμοσχεύσεις, ογκολογία, αιματολογία, ρευματολογία, νευρολογία κτλ
- ❑ Πολλές αλλεργικές αντιδράσεις
- ❑ *Από 11/2016 συνολικά 19 ανθρώπινα mAbs*



Το ERENUMAB είναι ένας πολύ εκλεκτικός και ισχυρός ανταγωνιστής του υποδοχέα CGRP



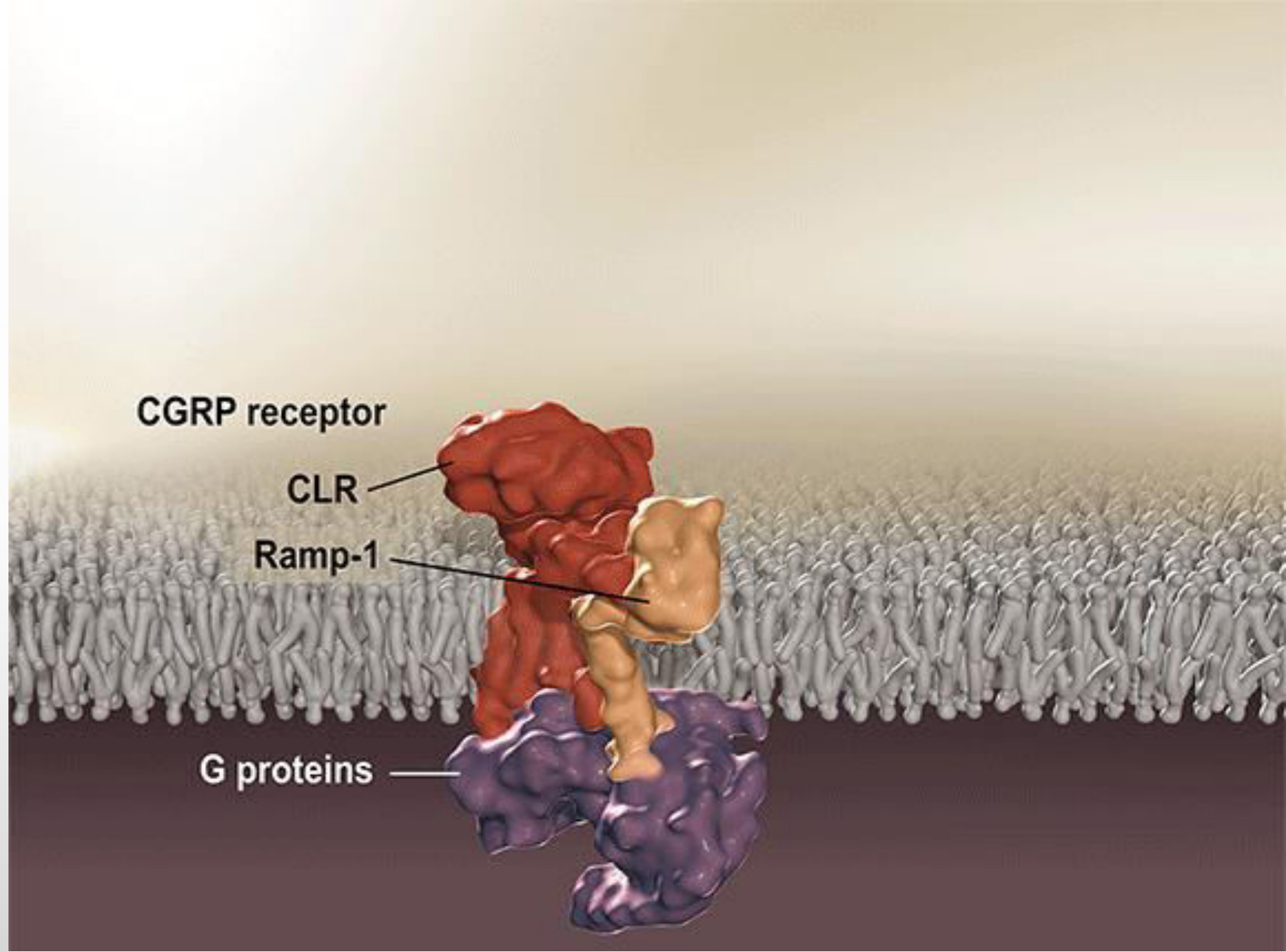
**Πλήρως ανθρώπινη
IgG2**

**Ειδικά σχεδιασμένο για
την ημικρανία**

**Το μοναδικό ανθρώπινο
μονοκλωνικό αντίσωμα
έναντι του υποδοχέα του
CGRP**

1. Abbreviations: CLR, calcitonin-like receptor; IgG2, immunoglobulin G2; mAb, monoclonal antibody; RAMP1, receptor activity modifying protein
2. Adapted from Russo et al. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2015;55:533-552.
3. Shi L, et al. *J Pharmacol Exp Ther.* 2016;356(1):223-231
4. Vu T, et al. *Cephalalgia.* 2015;35(6 suppl):47-48.
5. Vu T, et al. *Headache.* 2015;55 (Suppl 3):175-176.

Τι είναι το ERENUMAB?





Τι είναι το ERENUMAB? Κλινικές Μελέτες Πρόγραμμα ανάπτυξης

SELECT PHASE 2 AND 3 STUDIES

Amgen has conducted a global development program to investigate the potential for erenumab (AMG 334) to help people with migraine. Click on the link below to view the study summaries on www.clinicaltrials.gov.

A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AMG 334 in Chronic Migraine Prevention ([NCT02066415](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02066415))

PURPOSE: Evaluate effect of AMG 334 compared to placebo on change from baseline in monthly migraine days

A Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of AMG 334 in Chronic Migraine Prevention ([NCT02174861](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02174861))

PURPOSE: Assess the long-term safety and efficacy of AMG 334

A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AMG 334 in Migraine Prevention (ARISE) ([NCT02483585](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02483585))

PURPOSE: Evaluate effect of AMG 334 compared to placebo on change from baseline in monthly migraine days in subjects with episodic migraine

A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AMG 334 in Migraine Prevention (STRIVE) ([NCT02456740](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02456740))

PURPOSE: Evaluate effect of AMG 334 compared to placebo on change from baseline in monthly migraine days in subjects with episodic migraine

Treadmill CV Safety Study ([NCT02575833](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02575833))

PURPOSE: Evaluate the effect of AMG 334 compared to placebo on exercise time during an exercise treadmill test in subjects with stable angina

ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine

David W Dodick¹ , Messoud Ashina², Jan Lewis Brandes³, David Kudrow⁴, Michel Lanteri-Minet⁵, Vera Osipova⁶, Kerry Palmer⁷, Hernan Picard⁸, Daniel D Mikol⁸ and Robert A Lenz⁸

Cephalalgia
2018, Vol. 38(6) 1026–1037
© International Headache Society 2018
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/0333102418759786
journals.sagepub.com/home/cep



Abstract

Background: Calcitonin gene-related peptide plays an important role in migraine pathophysiology. Erenumab, a human monoclonal antibody that inhibits the calcitonin gene-related peptide receptor, is being evaluated for migraine prevention.

Methods: In this randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study, 577 adults with episodic migraine were randomized to placebo or 70 mg erenumab; 570 patients were included in efficacy analyses. Primary endpoint was change in monthly migraine days. Secondary endpoints were >50% reduction in monthly migraine days, change in acute migraine-specific medication treatment days, and ≥ 5 -point reduction in Physical Impairment and Impact on Everyday Activities domain scores measured by the Migraine Physical Function Impact Diary. All endpoints assessed change from baseline at month 3.

Results: Patients receiving erenumab experienced -2.9 days change in monthly migraine days, compared with -1.8 days for placebo, least-squares mean (95% CI) treatment difference of -1.0 ($-1.6, -0.5$) ($p < 0.001$). A $\geq 50\%$ reduction in monthly migraine days was achieved by 39.7% (erenumab) and 29.5% (placebo) of patients (OR: 1.59 (95% CI: 1.12, 2.27) ($p = 0.010$)). Migraine-specific medication treatment days were reduced by -1.2 (erenumab) and -0.6 (placebo) days, a treatment difference of -0.6 ($-1.0, -0.2$) ($p = 0.002$). The ≥ 5 -point reduction rates in Migraine Physical Function Impact Diary – Physical Impairment were 33.0% and 27.1% (OR: 1.33 (0.92, 1.90) ($p = 0.13$)) and in Migraine Physical Function Impact Diary – Everyday Activities were 40.4% and 35.8% (OR: 1.22 (0.87, 1.71) ($p = 0.26$)). Safety and adverse event profiles of erenumab were similar to placebo. Most frequent adverse events were upper respiratory tract infection, injection site pain, and nasopharyngitis.

Conclusions: As a preventive treatment of episodic migraine, erenumab at a dosage of 70 mg monthly significantly reduced migraine frequency and acute migraine-specific medication use. (Funded by Amgen).

Trial registration: ClinicalTrials.gov, NCT02483585.

Η Κλινική
Μελέτη ARISE

ORIGINAL ARTICLE

A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine

Peter J. Goadsby, M.D., Ph.D., Uwe Reuter, M.D., Yngve Hallström, M.D., Gregor Broessner, M.D., Jo H. Bonner, M.D., Feng Zhang, M.S., Sandhya Sapra, Ph.D., Hernan Picard, M.D., Ph.D., Daniel D. Mikol, M.D., Ph.D., and Robert A. Lenz, M.D., Ph.D.

ABSTRACT

BACKGROUND

We tested erenumab, a fully human monoclonal antibody that inhibits the calcitonin gene–related peptide receptor, for the prevention of episodic migraine.

METHODS

We randomly assigned patients to receive a subcutaneous injection of either erenumab, at a dose of 70 mg or 140 mg, or placebo monthly for 6 months. The primary end point was the change from baseline to months 4 through 6 in the mean number of migraine days per month. Secondary end points were a 50% or greater reduction in mean migraine days per month, change in the number of days of use of acute migraine–specific medication, and change in scores on the physical-impairment and everyday-activities domains of the Migraine Physical Function Impact Diary (scale transformed to 0 to 100, with higher scores representing greater migraine burden on functioning).

RESULTS

A total of 955 patients underwent randomization: 317 were assigned to the 70-mg erenumab group, 319 to the 140-mg erenumab group, and 319 to the placebo group. The mean number of migraine days per month at baseline was 8.3 in the overall population; by months 4 through 6, the number of days was reduced by 3.2 in the 70-mg erenumab group and by 3.7 in the 140-mg erenumab group, as compared with 1.8 days in the placebo group ($P < 0.001$ for each dose vs. placebo). A 50% or greater reduction in the mean number of migraine days per month was achieved for 43.3% of patients in the 70-mg erenumab group and 50.0% of patients in the 140-mg erenumab group, as compared with 26.6% in the placebo group ($P < 0.001$ for each dose vs. placebo), and the number of days of use of acute migraine–specific medication was reduced by 1.1 days in the 70-mg erenumab group and by 1.6 days in the 140-mg erenumab group, as compared with 0.2 days in the placebo group ($P < 0.001$ for each dose vs. placebo). Physical-impairment scores improved by 4.2 and 4.8 points in the 70-mg and 140-mg erenumab groups, respectively, as compared with 2.4 points in the placebo group ($P < 0.001$ for each dose vs. placebo), and everyday-activities scores improved by 5.5 and 5.9 points in the 70-mg and 140-mg erenumab groups, respectively, as compared with 3.3 points in the placebo group ($P < 0.001$ for each dose vs. placebo). The rates of adverse events were similar between erenumab and placebo.

CONCLUSIONS

Erenumab administered subcutaneously at a monthly dose of 70 mg or 140 mg significantly reduced migraine frequency, the effects of migraines on daily activities, and the use of acute migraine–specific medication over a period of 6 months. The long-term safety and durability of the effect of erenumab require further study. (Funded by Amgen and Novartis; STRIVE ClinicalTrials.gov number, NCT02456740.)

From the National Institute for Health Research–Wellcome Trust King's Clinical Research Facility, King's College Hospital, London (P.J.G.); the Department of Neurology, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin (U.R.); the Neuro Center, St. Göran Hospital, Stockholm (Y.H.); the Department of Neurology, Headache Outpatient Clinic, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria (G.B.); Mercy Research, St. Louis (J.H.B.); and the Departments of Global Biostatistical Science (F.Z.), Global Health Economics (S.S.), and Global Development (H.P., D.D.M., R.A.L.), Amgen, Thousand Oaks, CA. Address reprint requests to Dr. Goadsby at King's College London, Wellcome Foundation Bldg., King's College Hospital, London SE5 9PJ, United Kingdom, or at peter.goadsby@kcl.ac.uk.

N Engl J Med 2017;377:2123–32.

DOI: 10.1056/NEJMoa1705848

Copyright © 2017 Massachusetts Medical Society.

Η Κλινική
Μελέτη STRIVE

Το ERENUMAB στη χρόνια ημικρανία

Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial



Stewart Tepper, Messoud Ashina, Uwe Reuter, Jan L Brandes, David Doležal, Stephen Silberstein, Paul Winner, Dean Leonardi, Daniel Mikol, Robert Lenz

Summary

Background The calcitonin gene-related peptide (CGRP) pathway is important in migraine pathophysiology. We assessed the efficacy and safety of erenumab, a fully human monoclonal antibody against the CGRP receptor, in patients with chronic migraine.

Methods This was a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study of erenumab for adults aged 18–65 years with chronic migraine, enrolled from 69 headache and clinical research centres in North America and Europe. Chronic migraine was defined as 15 or more headache days per month, of which eight or more were migraine days. Patients were randomly assigned (3:2:2) to subcutaneous placebo, erenumab 70 mg, or erenumab 140 mg, given every 4 weeks for 12 weeks. Randomisation was centrally executed using an interactive voice or web response system. Patients, study investigators, and study sponsor personnel were masked to treatment assignment. The primary endpoint was the change in monthly migraine days from baseline to the last 4 weeks of double-blind treatment (weeks 9–12). Safety endpoints were adverse events, clinical laboratory values, vital signs, and anti-erenumab antibodies. The efficacy analysis set included patients who received at least one dose of investigational product and completed at least one post-baseline monthly measurement. The safety analysis set included patients who received at least one dose of investigational product. The study is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT02066415.

Findings From April 3, 2014, to Dec 4, 2015, 667 patients were randomly assigned to receive placebo (n=286), erenumab 70 mg (n=191), or erenumab 140 mg (n=190). Erenumab 70 mg and 140 mg reduced monthly migraine days versus placebo (both doses –6.6 days vs placebo –4.2 days; difference –2.5, 95% CI –3.5 to –1.4, p<0.0001). Adverse events were reported in 110 (39%) of 282 patients, 83 (44%) of 190 patients, and 88 (47%) of 188 patients in the placebo, 70 mg, and 140 mg groups, respectively. The most frequent adverse events were injection-site pain, upper respiratory tract infection, and nausea. Serious adverse events were reported by seven (2%), six (3%), and two (1%) patients, respectively; none were reported in more than one patient in any group or led to discontinuation. 11 patients in the 70 mg group and three in the 140 mg group had anti-erenumab binding antibodies; none had anti-erenumab neutralising antibodies. No clinically significant abnormalities in vital signs, laboratory results, or electrocardiogram findings were identified. Of 667 patients randomly assigned to treatment, 637 completed treatment. Four withdrew because of adverse events, two each in the placebo and 140 mg groups.

Interpretation In patients with chronic migraine, erenumab 70 mg and 140 mg reduced the number of monthly migraine days with a safety profile similar to placebo, providing evidence that erenumab could be a potential therapy for migraine prevention. Further research is needed to understand long-term efficacy and safety of erenumab, and the applicability of this study to real-world settings.

Lancet Neurol 2017; 16: 425–34

Published Online
April 28, 2017
[http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30083-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30083-2)

See Comment page 410

Gesell School of Medicine at Dartmouth, Hanover, NH, USA (Prof S Tepper MD); Department of Neurology, Danish Headache Center, Rigshospitalet Glostrup, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark (Prof M Ashina MD); Department of Neurology, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany (Prof U Reuter MD); DADO MEDICAL sro, Prague Headache Center, Prague, Czech Republic (D Doležal MD); Nashville Neuroscience Group and Vanderbilt University Department of Neurology, Nashville, TN, USA (J L Brandes MD); Jefferson Headache Center, Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA, USA (Prof S Silberstein MD); Premiere Research Institute, Nova Southeastern University, West Palm Beach, FL, USA (Prof P Winner DO); Global Biostatistical Science, Amgen Inc, Thousand Oaks, CA, USA (D Leonardi PhD); Global Development, Amgen Inc, Thousand Oaks, CA, USA (D Mikol MD, R Lenz MD)

Η Κλινική Μελέτη LIBERTY

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



Uwe Reuter, Peter J Goadsby, Michel Lanteri-Minet, Shihua Wen, Peggy Hours-Zesiger, Michel D Ferrari, Jan Klatt

Summary

Background A substantial proportion of patients with migraine does not respond to, or cannot tolerate, oral preventive treatments. Erenumab is a novel CGRP-receptor antibody with preventive efficacy in migraine. We assessed its efficacy and tolerability in patients with episodic migraine in whom previous treatment with two-to-four migraine preventives had been unsuccessful.

Methods LIBERTY was a 12-week, double-blind, placebo-controlled randomised study at 59 sites in 16 countries. Eligible patients were aged 18–65 years and had a history of episodic migraine with or without aura for at least 12 months, had migraine for an average of 4–14 days per month during the 3 months before screening, and had been treated unsuccessfully (in terms of either efficacy or tolerability, or both) with between two and four preventive treatments. Eligible participants were randomly assigned (1:1) to receive either erenumab 140 mg (via two 70 mg injections) or placebo every 4 weeks subcutaneously for 12 weeks. Randomisation was by interactive response technology and was stratified by monthly frequency of migraine headache (4–7 vs 8–14 migraine days per month) during the baseline phase. Cenduit generated the randomisation list and assigned participants to groups. Participants, investigators, people doing various assessments, and the study sponsor were masked to treatment assignment. The primary endpoint was the proportion of patients achieving a 50% or greater reduction in the mean number of monthly migraine days during weeks 9–12. Efficacy was measured in the full analysis set, which included all randomly assigned patients who started their assigned treatment and completed at least one post-baseline monthly migraine day measurement. Safety and tolerability were assessed by recording adverse events and by physical examination, assessment of vital signs, clinical laboratory assessments, and electrocardiography. Safety was assessed in all randomly assigned patients who received at least one dose of study drug. This trial is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT03096834. The trial is closed to new participants, but the open-label extension phase is ongoing.

Findings Between March 20, 2017, and Oct 27, 2017, 246 participants were randomly assigned, 121 to the erenumab group and 125 to the placebo group. 95 of 246 (39%) participants had previously unsuccessfully tried two preventive drugs, 93 (38%) had tried three, and 56 (23%) had tried four. At week 12, 36 (30%) patients in the erenumab had a 50% or greater reduction from baseline in the mean number of monthly migraine days, compared with 17 (14%) in the placebo group (odds ratio 2.7 [95% CI 1.4–5.2]; $p=0.002$). The tolerability and safety profiles of erenumab and placebo were similar. The most frequent treatment-emergent adverse event was injection site pain, which occurred in seven (6%) participants in both groups.

Interpretation Compared with placebo, erenumab was efficacious in patients with episodic migraine who previously did not respond to or tolerate between two and four previous migraine preventive treatments. Erenumab might be an option for patients with difficult-to-treat migraine who have high unmet needs and few treatment options.

Published Online
October 22, 2018
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32534-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32534-0)

See Online/Comment
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32606-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32606-0)

Department of Neurology, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany (Prof U Reuter MD); NIHR-Wellcome Trust, King's Clinical Research Facility, King's College London, London, UK (Prof P J Goadsby MD); Pain Department and FHU InvoPain, CHU Nice—Université Côte d'Azur, Nice, France (Prof M Lanteri-Minet MD); INSERM U1107 Migraine and Trigeminal Pain, Auvergne University, Clermont-Ferrand, France (Prof M Lanteri-Minet); Novartis, East Hanover, NJ, USA (S Wen PhD); Novartis Pharma, Basel, Switzerland (P Hours-Zesiger PhD, J Klatt MD); and Department of Neurology, Leiden University Medical Centre, Leiden, Netherlands (Prof M D Ferrari MD)

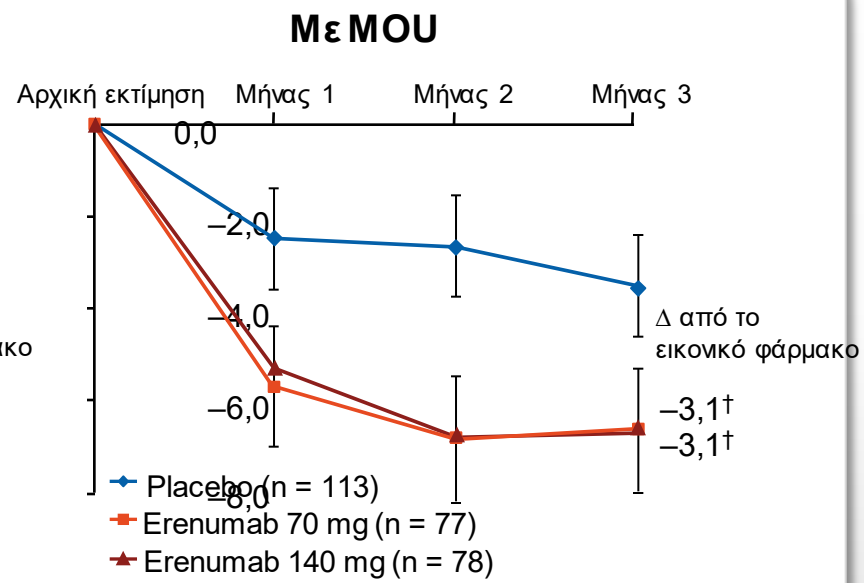
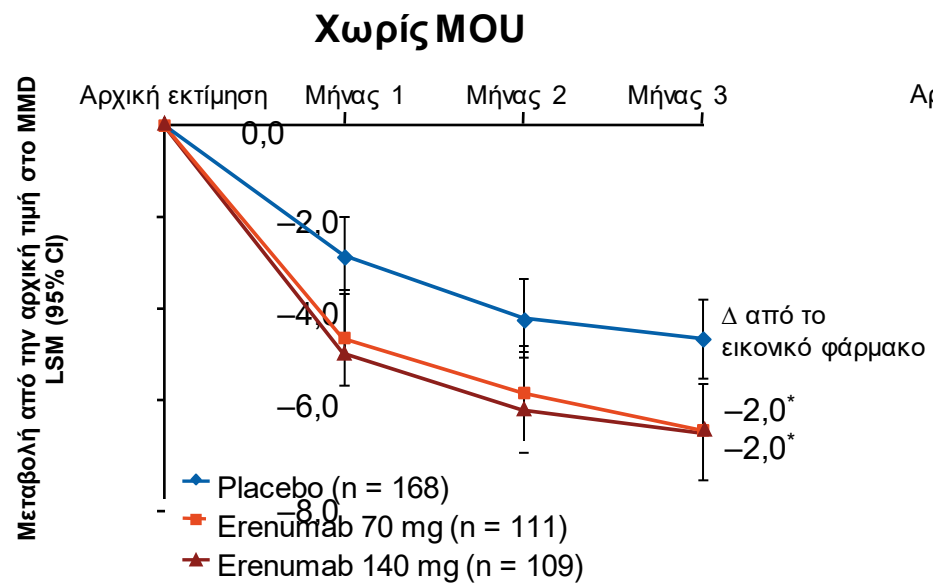
Correspondence to:
Prof Uwe Reuter, Department of Neurology, Charité Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany
uwe.reuter@charite.de

Μεταβολή στις MMD

50% RR

Μεταβολή στη χρήση AMSM

Το ERENUMAB είναι αποτελεσματικό ακόμα και σε ασθενείς με χρόνια ημικρανία και κατάχρηση οξείας φαρμακευτικής αγωγής για την ημικρανία



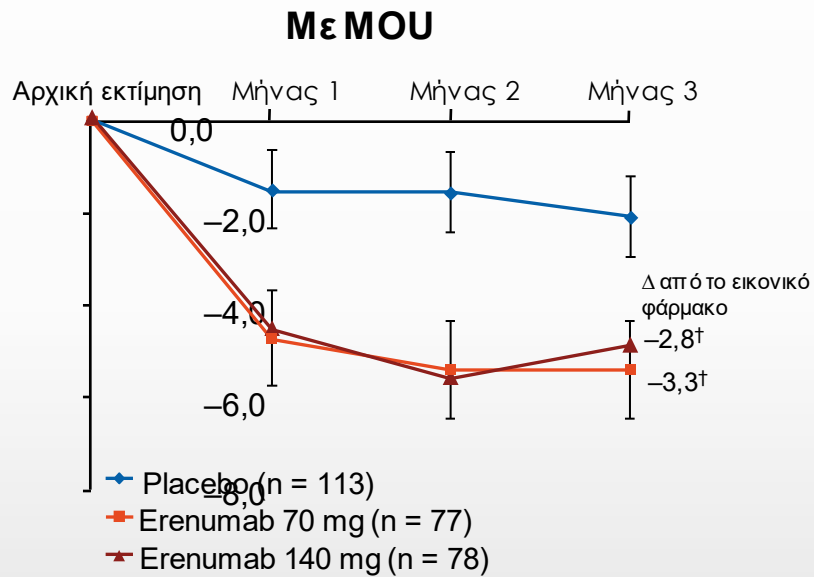
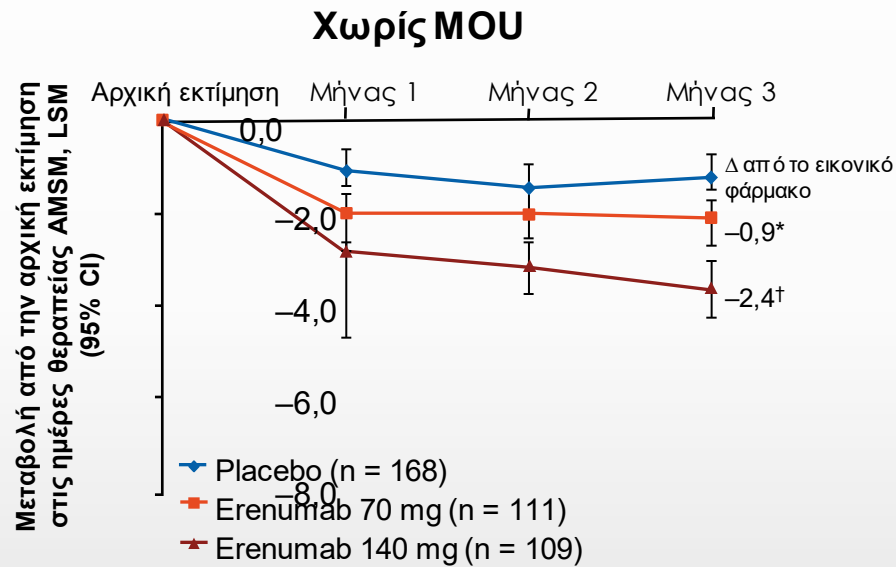
Το ERENUMAB έδειξε σημαντικά μεγαλύτερη, έναντι του placebo, μείωση στο MMD από την αρχική εκτίμηση στους ασθενείς με και χωρίς MOU

Μεταβολή στις MMD

50% RR

Μεταβολή στη χρήση AMSM

Το ERENUMAB είναι αποτελεσματικό ακόμα και σε ασθενείς με χρόνια ημικρανία και κατάχρηση οξείας φαρμακευτικής αγωγής για την ημικρανία



Το ERENUMAB μείωσε τις ημέρες χρήσης AMSM στους ασθενείς με και χωρίς MOU, με τη διαφορά της θεραπείας να είναι αριθμητικά μεγαλύτερη στην υποομάδα MOU

Tepper SJ, et al. Headache. 2017;57(S3):113-226. Poster PS32 presented at: 59th Annual Scientific Meeting of the American Headache Society. MMD: ημέρες ημικρανίας αν ά μήνα, AMSM: οξεία φαρμακευτική αγωγή ειδική για την ημικρανία, MOU: Κατάχρηση οξείας φαρμακευτικής αγωγής

Research Submission

A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effect of Erenumab on Exercise Time During a Treadmill Test in Patients With Stable Angina

Christophe Depre, MD, PhD; Lubomir Antalík, MUDr; Amaal Starling, MD; Michael Koren, MD; Osaro Eisele, MD, MPH; Robert A. Lenz, MD, PhD; Daniel D. Mikol, MD, PhD

Objective.—To determine the potential impact of erenumab, a human anti-calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor monoclonal antibody, on total exercise time (TET), time to exercise-induced angina, and ST depression in a double-blind, placebo-controlled study in patients with stable angina due to documented coronary artery disease.


Background.—The relative importance of the CGRP receptor pathway during myocardial ischemia has not been established.

Methods.—An exercise treadmill test was conducted following a single IV infusion of erenumab 140 mg or placebo. The primary endpoint was the change from baseline in exercise duration as measured by TET with a noninferiority margin of -90 seconds. Safety follow-up visits occurred through week 12. Eighty-eight participants were included in the analysis.

Results.—LS mean (SE) change in TET was -2.9 [14.8] seconds in the erenumab group and 8.1 [14.4] seconds in placebo; adjusted mean (90% CI) treatment difference was -11.0 ($-44.9, 22.9$) seconds. The CI lower bound (-44.9 sec) did not reach pre-defined non-inferiority margin of -90 seconds, demonstrating that TET change from baseline in the erenumab group was non-inferior to placebo. There was no difference in time to exercise-induced angina in erenumab and placebo groups (median [90% CI] time of 500 [420, 540] vs 508 [405, 572] seconds; hazard ratio [90% CI]: 1.11 [0.73, 1.69], $P = .69$) or time to onset of ≥ 1 mm ST-segment depression (median [90% CI] time of 407 [380, 443] vs 420 [409, 480] seconds; hazard ratio [95% CI]: 1.14 [0.76, 1.69], $P = .59$). Adverse events were reported by 27% and 32% of patients in erenumab and placebo groups.

Conclusions.—Erenumab did not adversely affect exercise time in a high cardiovascular risk population of patients, supporting that inhibition of the canonical CGRP receptor does not worsen myocardial ischemia.

Η Κλινική
Μελέτη
Καρδιαγγειακής
ασφάλειας



Η Κλινική
Μελέτη
Καρδιαγγειακής
ασφάλειας

Ξέρω μία που πήγε
3 χιλιόμετρα με τα γόνατα
ως την Παναγία της Τήνου
για να της περάσουν
οι ημικρανίες. Της πέρασαν.
Τώρα έχει ρήξη χιαστών



Ο ρόλος του φαρμακοποιού

- ❑ Αναγνώριση των ασθενών που πάσχουν από ημικρανία
- ❑ Αναγνώριση ασθενών με ημικρανία που κάνουν κατάχρηση φαρμάκων: αναλγητικών – τριπτανών
- ❑ Ενημέρωση σχετικά με την προφυλακτική αγωγή
- ❑ Ενημέρωση σχετικά με νέα δεδομένα
- ❑ Ταχεία παραπομπή στον Νευρολόγο