



Smjernice za profilaktičko liječenje botulinskim toksinom tipa A u bolesnika s kroničnom migrenom

Guidelines on prophylactic treatment with botulinum toxin type A in patients with chronic migraine

Davor Jančuljak^{1,2✉}, Damir Petračić^{1,3}, Darija Mahović Lakušić^{1,3}, Koralka Bačić Baronica^{1,4}, Vanja Bašić Kes^{1,5}

¹Zajednička stručna skupina Sekcije za glavobolje Hrvatskoga neurološkog društva i Hrvatskog društva za neurovaskularne poremećaje Hrvatskoga liječničkog zbora

²Klinika za neurologiju Kliničkoga bolničkog centra Osijek i Medicinski fakultet Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku

³Klinika za neurologiju Kliničkoga bolničkog centra Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

⁴Klinika za neurologiju Kliničke bolnice Sv. Duh, Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku

⁵Klinika za neurologiju KBC-a Sestre milosrdnice, Zagreb, Referentni centar za glavobolje Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Medicinski fakultet Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku

Deskriptori

MIGRENA – dijagnoza, farmakoterapija, prevencija;
KRONIČNA BOLEST; BOTULINUM TOKSIN TIPA A
– primjena i doziranje, terapijska uporaba;
INHIBITORI OTPUŠTANJA ACETILKOLINA – primjena
i doziranje, terapijska uporaba; BETA ADRENERGIČKI
BLOKATORI – terapijska uporaba;
ANTIKONVULZIVI – terapijska uporaba;
OCJENA TEŽINE BOLESTI; SMJERNICE; HRVATSKA

Descriptors

MIGRAINE DISORDERS – diagnosis, drug therapy,
prevention and control; CHRONIC DISEASE;
BOTULINUM TOXINS, TYPE A – administration
and dosage, therapeutic use; ACETYLCHOLINE RELEASE
INHIBITORS – administration and dosage, therapeutic
use; ADRENERGIC BETA-ANTAGONISTS – therapeutic
use; ANTICONVULSANTS – therapeutic use;
SEVERITY OF ILLNESS INDEX;
PRACTICE GUIDELINES AS TOPIC; CROATIA

SAŽETAK. U profilaksi kronične migrene donedavno su se rabili lijekovi koji, prema međunarodnim smjernicama, imaju dokazanu učinkovitost pri epizodnoj migreni. Nakon što su dvjema velikim kontroliranim studijama PREEMPT 1 i 2 dokazane učinkovitost i dobra podnošljivost botulinskog toksina tipa A u profilaksi kronične migrene, stručna povjerenstva u Europi (prvo u Ujedinjenom Kraljevstvu) i Sjedinjenim Američkim Državama odobrila su njegovu uporabu kao druge linije profilaktičkog liječenja pri indikaciji kronične migrene u nacionalnim sustavima zdravstvenih osiguranja. U Hrvatskoj su dostupni profilaktički lijekovi za migrenu iz skupina blokatora beta-adrenergičkih receptora (registrirani za indikaciju migrene) i antikonvulziva (nisu registrirani za migrenu). U ovim preporukama smatramo da u Hrvatskoj, s obzirom na omjer troškova i prednosti liječenja, botulinski toksin tipa A treba rabiti u drugoj liniji profilaktičkog liječenja kronične migrene tek nakon iscrpljivanja učinka ili nepodnošljivosti dvaju oralnih profilaktika u prethodnim ciklusima liječenja. Botulinski toksin tipa A valja aplicirati prema protokolu studija PREEMPT 1 i 2, s razmakom aplikacija od tri mjeseca. Lijek treba primjenjivati u bolničkim centrima pod nadzorom stručno osposobljenog neurologa iz Ambulante/Odjela/Zavoda za glavobolje ili neurologa koji se bavi užim područjem glavobolja. Odluku o produljenju/prestanku liječenja donosi neurolog na temelju postojanja/nepostojanja povoljnog učinka lijeka na redukciju dana glavobolje za 30% na mjesec u razdoblju od 3 mjeseca nakon druge primjene lijeka.

SUMMARY. In chronic migraine prophylaxis, drugs that had been proven effective in episodic migraine have been used according to the international guidelines. After the two major controlled studies PREEMPT 1 and 2 demonstrated the efficacy and good tolerability of botulinum toxin A in chronic migraine prophylaxis, in Europe (first in the United Kingdom) and in the United States, expert committees approved the use of botulinum toxin type A for the indication of chronic migraine in respective national health insurance systems as the second line of prophylactic treatment. In Croatia, migraine prophylactic drugs are available in the group of beta-adrenergic receptor blockers (registered for migraine indication) and anticonvulsants (not registered for migraine). In these recommendations we consider that in Croatia, given the cost-benefit ratio and the usefulness of treatment, botulinum toxin type A should be used in the second line as a medication for the prophylaxis of chronic migraine only after exhaustion of the effect or intolerance of two oral prophylactic drugs given in previous treatment cycles. Botulinum toxin type A should be applied according to the protocol of studies PREEMPT 1 and 2 with a three month application interval. The drug should be administered in hospital centers under the supervision of a fully trained neurologist from the Headache Outpatient Clinic/Center/Department or by a neurologist who is competent in the field of headache treatment. The decision on the extension /discontinuation of treatment is made by the neurologist on the basis of the existence /absence of a favorable drug effect on the reduction of headache by 30% per month for a period of three months after the second drug administration.

Sekcija za glavobolje Hrvatskoga neurološkog društva i Hrvatsko društvo za neurovaskularne poremećaje Hrvatskoga liječničkog zbora donijeli su stručne preporuke – smjernice za primjenu botulinskog toksina tipa A u profilaktičkom liječenju bolesnika s kroničnom migrenom.

✉ Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Davor Jančuljak, Klinika za neurologiju KBC-a Osijek i Medicinski fakultet Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku, Josipa Huttlera 4, 31000 Osijek;
e-mail: davjanc@gmail.com

Primljeno 19. prosinca 2018., prihvaćeno 1. srpnja 2019.

Smjernice su namijenjene liječnicima koji su odgovarajuće educirani za primjenu botulinuskog toksina tipa A, registriranog u Republici Hrvatskoj,¹ pri indikaciji kronične migrene.

Smjernice su donesene na temelju analize znanstvenih dokaza o učinkovitosti lijeka u profilaksi kronične migrene, objavljenih stručnih mišljenja o učinkovitosti lijeka u kliničkoj praksi i odnosa financijskog troška i korisnosti učinka liječenja (engl. *cost-benefit ratio*).

Kvaliteta znanstvenih dokaza određena je stupnjevima prema sustavu GRADE (engl. *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*).² Sustav GRADE, osim što daje razine dokaza od A do D (visoka, srednja, niska i vrlo niska), kvalificira jakost preporuke u dvije kategorije. Jaka preporuka (1. stupanj) označava da je većina kliničara prihvatila preporučeni postupak na temelju dokaza njegove kvalitete te se može predložiti u većini situacija. Slaba je ona preporuka (2. stupanj) koja nema takvu razinu dokaza da bi odabrani postupak imao siguran pozitivan učinak na svakog individualnog bolesnika, ali se unatoč tomu preporučuje na temelju kliničkog iskustva stručnjaka. Ove su smjernice izrađene bez financijske potpore bilo koje institucije, tvrtke ili udruge te svi autori odriču sukob interesa.

Indikacija za lijek botulinuski toksin tipa A: kronična migrena

Toksin bakterije *Clostridium botulinum* blokira oslobađanje neuromuskularnih transmitora. Pretpostavljeni mehanizam u profilaksi glavobolje jest blokiranje perifernih podražaja prema središnjemu živčanom sustavu, što inhibira centralnu senzitivaciju i nastanak boli.³

Prema sažetom opisu svojstava lijeka proizvođača Allergana koji je registrirao lijek u Hrvatskoj, botulinuski toksin tipa A indiciran je za „olakšavanje simptoma kod odraslih koji ispunjavaju kriterije za kroničnu migrenu (glavobolje \geq 15 dana u mjesecu, od kojih je najmanje 8 dana s migrenom) u bolesnika kod kojih nema prikladnog odgovora na lijekove za profilaksu migrene ili ne podnose takve lijekove“.¹

Prema 3. izdanju Međunarodne klasifikacije poremećaja glavobolje iz 2018. godine, dijagnoza kronične migrene postavlja se na temelju kliničkih kriterija:⁴

A. Glavobolja (slična migreni ili slična glavobolji tenzijskog tipa) 15 i više dana na mjesec tijekom više od 3 mjeseca koja zadovoljava kriterije B. i C.

B. Pojavljuje se barem 5 napadaja koji zadovoljavaju jedan od kriterija od B. do D. za migrenu bez aure i/ili kriterije B. i C. za migrenu s aurom.

C. Barem 8 dana na mjesec tijekom više od 3 mjeseca glavobolja zadovoljava nešto od navedenoga:

1. kriterije C. i D. za migrenu bez aure,
2. kriterije B. i C. za migrenu s aurom,
3. bolesnik u početku vjeruje da je glavobolja migrenska i uspješno ju tretira triptanima i alkaloidima žiška.

D. Glavobolja koja se ne može pripisati drugom poremećaju u klasifikaciji glavobolja.

Profilaksa migrene

Pri liječenju epizodne migrene, osim terapije akutnog napadaja, rabe se u određenim slučajevima i lijekovi za sprječavanje napadaja migrene (peroralni profilaktički lijekovi). U Republici Hrvatskoj kao prvi izbor za indikaciju profilakse migrene registrirani su beta-blokatori propranolol i metoprolol. Također, registrirani su antiepileptici topiramata i valproata, ali ne za indikaciju profilakse migrene. Flunarizin, kao pripadnik skupine blokatora kalcijevih kanala, nije registriran u Republici Hrvatskoj. Osim lijekova koji su prvi izbor (beta-blokatori, antiepileptici i blokatori kalcijevih kanala), u drugoj i trećoj liniji profilakse migrene mogu se rabiti i ostale skupine lijekova i komplementarnih pripravaka. Prema smjernicama Europske federacije neuroloških društava⁵ iz 2006., profilaksu migrene treba predložiti bolesniku:

- ako su mu jako poremećeni kvaliteta života, poslovne obveze ili školovanje,
- ako ima dva ili više napadaja migrene na mjesec,
- ako pri napadaju migrene ne reagira na akutnu abortivnu terapiju,
- ako ima česte, vrlo dugačke ili neugodne aure.

Prema Hrvatskim smjernicama za liječenje primarnih glavobolja,⁶ indikacija za profilaktičku terapiju migrene postavlja se kada:

- bolesnik ima česte glavobolje $> 2 - 3$ napadaja migrene na mjesec,
- napadaji traju > 48 sati,
- bolesnici opisuju napadaje kao nepodnošljive ili ih znatno ometaju pri dnevnim aktivnostima unatoč akutnoj terapiji,
- akutna je terapija kontraindicirana, neučinkovita ili se u bolesnika razvila ovisnost o analgetiku,
- pojavljuju se nuspojave akutne terapije,
- bolesnik želi imati što manje glavobolja,
- prisutni su neuobičajeni oblici migrena (hemiplegična migrena, migrena moždanog stabla, prolongirana aura u migreni ili migrenski infarkt).

Nijedan od peroralnih profilaktika nije primarno registriran za profilaksu kronične migrene, ali postoji konsenzus da se ti lijekovi mogu rabiti i pri liječenju kronične migrene da bi se prorjeđivanjem napadaja ona pretvorila u epizodnu migrenu.⁷

Pod uspješnim terapijskim liječenjem oralnim profilaktikom smatra se smanjenje frekvencije glavobolje za najmanje 50% u periodu od najmanje 3 mjeseca. Da

bi se procijenio povoljan učinak oralnog profilaktika, potrebno ga je nakon početne doze i njezine titracije davati u punoj terapijskoj dozi (katkad i u maksimalnoj dozi ako nema znatnih nuspojava). Ako postoji ovisnost o analgeticima, preporučuje se prestanak uzimanja dotadašnjeg analgetika, jer će učinak profilaktika biti slabiji.⁷

Profilaksu treba prekinuti ako bolesnik ima nepodnošljive nuspojave ili tešku reakciju na lijek, kao i ako 2 mjeseca nakon početka uzimanja nema djelomični učinak na migrenu. Djeluje li profilaktik povoljno na bolesnika s migrenom tijekom 6 mjeseci, treba ga postupno izostaviti.⁷

Sažeti prikaz znanstvenih dokaza o učinkovitosti botulinskog toksina tipa A u profilaktičkom liječenju kronične migrene

Ključni dokazi o učinkovitosti lijeka dolaze iz dvije slično dizajnirane, multicentrične, dvostruko slijepe studije kontrolirane placebom (PREEMPT 1 i 2) u odraslih osoba s anamnezom kronične migrene koja je definirana prema kriterijima iz drugog izdanja Međunarodne klasifikacije poremećaja glavobolje iz 2004. godine.^{8,9,10} U periodu probira od 28 dana bolesnici su morali imati ≥ 15 dana glavobolje koja je trajala ≥ 4 sati s $\geq 50\%$ dana migrene ili vjerojatne migrene i ≥ 4 jasno razdvojene epizode glavobolje, od kojih je svaka trajala ≥ 4 sata. Studije su imale dvije faze: 24 tjedna dvostruko slijepe faze kontrolirane placebom s dva ciklusa primjene injekcija, a zatim je slijedila otvorena faza tijekom 32 tjedna s tri ciklusa primjene injekcija. Bolesnici su podijeljeni na skupinu koja je primala aktivan lijek botulinski toksin tipa A ili placebo (fiziološku otopinu) na temelju frekvencije uzimanja količine analgetika u fazi probiranja od 28 dana prije studija (u studije su uključeni i bolesnici koji su imali kriterije za prekomjernu uporabu analgetika u migreni). Aktivan lijek ili placebo davao se na 31 mjesto uboda na glavi i vratu po ciklusu. Botulinski toksin tipa A davao se u dozi od 5 jedinica po mjestu aplikacije, dakle, 155 jedinica ukupno po ciklusu, s time da je istraživač mogao dati lijek na još do 8 ubodnih mjesta za koja je smatrao da mogu biti dodatni okidači (engl. *triggers*) za migrenu (maksimalna ukupna doza od 195 jedinica po ciklusu).

Osnovna razlika između dviju studija PREEMPT 1 i 2 jest u definiranju primarnog cilja istraživanja. U studiji PREEMPT 1 primarni je cilj bio utvrditi postoji li razlika između lijeka i placeba u broju epizoda migrene (definirane kao kontinuirana bol koja je trajala najmanje 4 sata) tijekom razdoblja od 28 dana na kraju 24. tjedna od početka studije. Budući da je rezultat studije PREEMPT 1 u primarnom cilju bio negativan, u studiji PREEMPT 2 primarni je cilj promijenjen: valja-

lo je utvrditi postoji li razlika između lijeka i placeba u broju kalendarskih dana glavobolje (dan glavobolje definiran je kao najmanje 4 sata kontinuirane glavobolje od 00.00 do 23.59 h) tijekom razdoblja od 28 dana na kraju 24. tjedna od početka studije.

Znatne su razlike nađene u smanjenju broja dana glavobolje u obje studije. Bolesnici koji su primali aktivan lijek botulinski toksin tipa A imali su znatno manji broj dana glavobolje od onih na placebo posljednjih 28 dana prve faze studije (u PREEMPT 1 – 7,8 naspram 6,4; u PREEMPT 2 – 9 naspram 6,7).

Sekundarni ciljevi u obje studije bili su promjena frekvencije migrenskih dana, frekvencije dana s teškom i umjerenom glavoboljom i kumulativnih sati glavobolje pri njezinu napadaju u odnosu prema početku studije gdje je botulinski toksin tipa A bio nadmoćan u odnosu prema placebo u posljednjih 28 dana otvorenog dijela obiju studija. Također, bolesnici na botulinskom toksinu tipa A procijenili su da imaju znatno bolju kvalitetu života mjerenu upitnikom HIT-6 (*Headache Impact Test*) od onih na placebo. Što se tiče uzimanja akutne terapije za migrenu, ona se u obje skupine smanjila (nije bilo statističke razlike za sve analgetike između skupina ispitanika), a znatnije se smanjila potreba za uzimanjem triptana u bolesnika koji su primali botulinski toksin tipa A.

U otvorenom dijelu studije, kada su ispitanici s placebom dobili aktivan lijek, obje su skupine imale daljnje smanjenje broja dana glavobolje nakon 3 aplikacije lijeka u razmaku od 12 tjedana. Međutim, oni bolesnici koji su od početka studije primali botulinski toksin tipa A imali su statistički veću redukciju dana glavobolje od onih koji su u početku bili na placebo.

Profil neželjenih događaja u obje studije očekivan je za primjenu botulinskog toksina kao i pri drugim indikacijama u području glave i vrata (najčešće bol u vratu i paralize mišića). Broj teških neželjenih događaja malen je, bez smrtnih posljedica.

Sažeti prikaz mišljenja stručnih povjerenstava o kliničkoj učinkovitosti botulinskog toksina tipa A u profilaktičkom liječenju bolesnika s kroničnom migrenom

Smjernice Nacionalnog instituta za izvrsnost zdravstvene skrbi (NICE) – Engleska i Wales¹¹

Nacionalni institut za izvrsnost zdravstvene skrbi (engl. *National Institute for Health and Care Excellence* – NICE) donio je 2012. godine preporuke za primjenu botulinskog toksina u prevenciji glavobolje kod odraslih bolesnika s kroničnom migrenom za Nacionalnu zdravstvenu službu u Engleskoj i Walesu, a koje je prihvatila i Sjeverna Irska.

Odbor za ocjenjivanje razmotrio je kliničku učinkovitost i financijsku isplativost liječenja botulinskim

toksinom tipa A za indikaciju profilakse kronične migrene. Odbor je prihvatio rezultate istraživanja studijâ PREEMPT 1 i PREEMPT 2 koji daju komparativnu prednost botulinskom toksinu u odnosu prema placebo pri redukciji broja dana glavobolje odnosno dana migrene, ali smatra da je učinak botulinskog toksina u apsolutnim numeričkim vrijednostima skroman. Uočen je velik placebni učinak na ispitanike, a duljina ispitivanja bila je kratka (1 godina) za procjenu dugoročnog učinka.

Na temelju iskaza stručnjaka i bolesnika Odbor za ocjenjivanje zaključio je da učinak botulinskog toksina ima kliničko značenje u bolesnika s kroničnom migrenom koji nisu imali uspješan terapijski odgovor na tri prethodna oralna profilaktika, a uspješno reagiraju na botulinski toksin smanjenjem broja dana glavobolje od najmanje 30% tijekom posljednjih 28 dana terapijskog ciklusa u odnosu prema početku terapije. Prije toga treba na odgovarajući način tretirati ovisnost o prekomjernoj uporabi analgetika. Eksperti preporučuju da se provedu najmanje dva terapijska ciklusa po tri mjeseca da bi se procijenio klinički učinak botulinskog toksina na broj dana glavobolje u mjesecu. Ako se željeni učinak ne postigne nakon 2. ciklusa, terapija botulinskim toksinom prekida se i bolesnik se vraća na standardnu profilaktičku terapiju. Ako je učinak povoljan, terapija botulinskim toksinom nastavlja se sve dok se kronična migrena ne pretvori u epizodnu, odnosno dok broj dana glavobolje u mjesecu ne padne ispod 15 tijekom tri uzastopna mjeseca.

Na temelju mišljenja stručnjaka i pacijenata Odbor je zaključio da se lijek dobro podnosi.

Prije donošenja smjernica nije utvrđeno postoji li relevantna literatura za analizu troška i učinkovitosti liječenja botulinskim toksinom u profilaksi kronične migrene. Procjena je Odbora da su trošak od 18.900 GBP po pacijentu za 1 godinu kvalitetnog življenja (QALY) i stopa redukcije frekvencije glavobolja niža od 30% kriteriji za prestanak terapije.

Smjernice Kliničke skupine za pokretanje postupaka u zdravstvenoj skrbi grofovije Oxfordshire (OCCG)¹²

U smjernicama Kliničke skupine za pokretanje postupaka u zdravstvenoj skrbi grofovije Oxfordshire (engl. *Oxfordshire Clinical Commissioning Group – OCCG*), koja djeluje u okviru Nacionalne zdravstvene službe (engl. *National Health Service – NHS*), objašnjavaju se kriteriji za uvođenje botulinskog toksina tipa A za profilaktičku terapiju odraslih bolesnika s migrenom: bolesnik mora imati kroničnu migrenu prema definiciji broja dana glavobolje i migrene, mora se barem razmotriti postojanje glavobolje povezane s prekomjernom uporabom lijekova, preporučuju se tri profilaktička tretmana lijekovima u učinkovitoj ili maksimalnoj dozi u trajanju od 6 do 8 tjedana, bole-

snik mora voditi dnevnik glavobolje najmanje 3 mjeseca prije neurološkog pregleda na kojem se odlučuje o tretmanu botulinskim toksinom (broj dana glavobolje, broj dana migrene i uzimanje analgetika).

Škotski medicinski konzorcij (SMC) – Mišljenje o stavljanju lijeka botulinskog toksina tipa A na listu lijekova Nacionalne zdravstvene službe u Škotskoj pri indikaciji profilakse kronične migrene u odraslih¹³

Godine 2017., tj. pet godina nakon NICE-a (Engleska i Wales), Škotski medicinski konzorcij (engl. *Scottish Medicines Consortium – SMC*) preporučio je da se botulinski toksin tipa A uvede na listu lijekova Nacionalne zdravstvene službe Škotske pri indikaciji profilakse kronične migrene u odraslih.

Kriteriji za uvođenje terapije i njezin prestanak jednaki su onima iz smjernica NICE-a. Navedeno je da lijek treba aplicirati u bolničkim centrima, i to liječnik koji je odgovarajuće educiran. Procjena troška liječenja za pet tretmana iznosi 1350 engleskih funti.

Škotske nacionalne kliničke smjernice za farmakološko liječenje migrene (SIGN) iz 2018.¹⁴

U smjernicama SIGN-a (engl. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*) navode se već prije spomenuti kriteriji NICE-a i SMC-a za uvođenje botulinskog toksina tipa A u profilaksu kronične migrene. Posebno se preporučuje da lijek daje odgovarajuće educirana osoba pod nadzorom Ambulante za glavobolje (u bolničkim specijaliziranim centrima) ili lokalne neurološke službe. Navode se strategije liječenja glavobolje ovisne o prekomjernoj uporabi lijekova: naglo prekidanje dosadašnjeg analgetika i uvođenje profilakse s odgodom; naglo prekidanje dosadašnjeg analgetika i trenutno počinjanje profilakse; počinjanje profilakse bez povlačenja dosadašnjeg analgetika. Doze opioida treba snižavati postupno.

Američka akademija za neurologiju (engl. American Academy of Neurology – AAN) – Dopuna praktičnih smjernica za kliničare pri liječenju botulinskim neurotoksinom blefarospazma, cervikalne distonije, spasticiteta u odraslih i glavobolje (2016.)¹⁵

Botulinski toksin tipa A prihvaćen je kao siguran i učinkovit lijek za smanjenje broja dana glavobolje u kroničnoj migreni (razina preporuke A – dokaz dviju studija klase I) i vjerojatno učinkovit za poboljšanje kvaliteta života vezane uza zdravlje (razina preporuke B – dokaz jedne studije klase I).

Nema dovoljno dokaza da bi se usporedila učinkovitost botulinskog toksina tipa A s oralnom profilaksom topiramatom pri kroničnoj migreni.

*Europska federacija za glavobolje
(engl. European Headache Federation – EHF)
– Smjernica za uporabu onabotulintoksina
u kroničnoj migreni: usuglašeno priopćenje
Europske federacije za glavobolje (2018.)¹⁶*

Stručna skupina preporučila je uporabu botulinskog toksina tipa A kao učinkovit i dobro podnošljiv način liječenja kronične migrene (razina dokaza: visoka (A); jakost preporuke: jaka (1.stupanj)) Primjena botulinskog toksina tipa A indicirana je u bolesnika s kroničnom migrenom koji nisu prethodno uspješno reagirali na dva ili tri oralna profilaktika i ako nemaju komorbiditet koji bi ih spriječio da uzimaju profilaktike: npr., srčane bolesti, pretilost i depresiju (preporuka se temelji na mišljenju stručnjaka). U bolesnika s kroničnom migrenom i prekomjernom uporabom lijekova preporučuje se provesti detoksikaciju prije početka aplikacije botulinskog toksina. Ako se to ne može učiniti, primjena botulinskog toksina može započeti i prije povlačenja lijeka koji se prekomjerno rabi u liječenju migrene (preporuka se temelji na mišljenju stručnjaka). Botulinski toksin tipa A valja primjenjivati prema protokolu za davanje injekcija u studijama PREEMPT (preporuka prema dokazima iz navedenih studija).^{7,8} Liječenje botulinskim toksinom tipa A u profilaksi kronične migrene treba prestati ako bolesnik nema dobar terapijski odgovor nakon prva 2 ili 3 ciklusa aplikacije. Lošim terapijskim odgovorom smatra se smanjenje broja dana glavobolje manje od 30% u prvome mjesecu nakon primjene botulinskog toksina tipa A (preporuka se temelji na mišljenju stručnjaka). Liječenje botulinskim toksinom treba trajati dok se ne postigne frekvencija manja od 10 dana glavobolje na mjesec tijekom 3 mjeseca. Nakon 4 – 5 mjeseci treba ponovo evaluirati je li se bolesnik vratio u stanje kronične migrene (preporuka se temelji na mišljenju stručnjaka).

*Cochraneova baza podataka – sustavni pregled:
botulinski toksini u prevenciji migrene u odraslih
(2018.)¹⁷*

Na temelju dviju velikih randomiziranih, dvostruko slijepih, kontroliranih studija postoji dokaz umjerene razine da botulinski toksin tipa A smanjuje za 2 dana broj migrenskih dana u bolesnika s kroničnom migrenom u odnosu prema placebo.^{8,9} Veoma je niska razina dokaza da se tretmanom botulinskim toksinom tipa A jačina migrenske boli reducira za 30% u bolesnika s epizodnom i kroničnom migrenom, jer se temelji na istraživanjima s malim brojem bolesnika. Nema dokaza za učinkovitost primjene botulinskog toksina tipa A u profilaksi epizodne migrene. Svi rezultati ovog pregleda primjenjivi su za prvih 9 mjeseci tretmana, ali nema dokaza o dugoročnoj učinkovitosti i sigurnosti lijeka.

Ne postoji komparativna analiza učinkovitosti i sigurnosti oralnih profilaktika i botulinskog toksina tipa A u profilaksi migrene (*head to head*), stoga se ne mogu donijeti zaključci kojim redoslijedom treba davati botulinski toksin i oralne profilaktike u profilaksi kronične migrene. Nema podataka o svrhovitosti produžetka uzimanja terapije botulinskim toksinom tipa A ispod praga od 15 dana kronične migrene na mjesec. Nejasan je odnos troškova i učinkovitosti ovog tipa liječenja u odnosu prema oralnim profilakticima pri kroničnoj migreni.

Smjernice

Na temelju navedenih znanstvenih dokaza i stručnih mišljenja te mogućnosti profilaktičke terapije kronične migrene u Hrvatskoj zajednička stručna skupina Sekcije za glavobolje Hrvatskoga neurološkog društva i Hrvatskog društva za neurovaskularne poremećaje Hrvatskoga liječničkog zbora donijela je ove smjernice za primjenu botulinskog toksina tipa A u profilaktičkom liječenju bolesnika s kroničnom migrenom u Republici Hrvatskoj.

1. Uključni kriteriji za bolesnike kojima se aplicira botulinski toksin tipa A u profilaktičkoj terapiji kronične migrene:

a) Bolesnici u dobi od najmanje 18 godina kojima je postavljena dijagnoza kronične migrene prema 3. izdanju Međunarodne klasifikacije poremećaja glavobolja Međunarodnog društva za glavobolje.³

– ako imaju najmanje 15 dana glavobolje u mjesec dana tijekom 3 mjeseca,

– ako najmanje 8 dana u mjesecu glavobolja ima značajke migrene bez aure i/ili migrene s aurom i/ili se uspješno tretira triptanima na početku glavobolje za koju se vjeruje da je migrena.* (Razina dokaza A, 1. stupanj preporuke);

b) Neuspješno je provedena** prethodna profilaktička terapija s najmanje dva peroralna lijeka koji su prihvaćeni prema Međunarodnim smjernicama za profilaktičko liječenje migrene, a dostupni su u Republici Hrvatskoj.*** (Razina dokaza C, 2. stupanj preporuke);

c) U bolesnika je prikladno riješeno pitanje ovisnosti o prekomjernom uzimanju analgetika.**** (Razina dokaza C, 2. stupanj preporuke).

2. Kriteriji za prestanak primjene botulinskog toksina tipa A u profilaktičkoj terapiji bolesnika s kroničnom migrenom (Razina dokaza C, 2. stupanj preporuke):

a) Ako nakon dva ciklusa aplikacije lijeka (6 mjeseci) nema povoljnoga terapijskog učinka, odnosno ako ne dolazi do smanjenja frekvencije glavobolje od najmanje 30% u mjesecu nakon davanja botulinskog tok-

sina tipa A u odnosu prema učestalosti glavobolje u bolesnika prije njegove primjene.

b) Kada kronična migrena prijede u epizodnu migrenu, odnosno kada tijekom tri uzastopna mjeseca frekvencija glavobolje u bolesnika bude manja od 10 dana glavobolje na mjesec.*****

c) U bolesnika treba provjeriti je li se u 4 do 6 mjeseci nakon posljednjeg ciklusa uspješne primjene botulinskog toksina tipa A (prema kriteriju 2. b.) frekvencija glavobolje povećala na razinu kronične migrene. Ako bolesnik ima kroničnu migrenu (prema kriteriju 1. a.), liječnik treba razmotriti je li bolesnik ponovni kandidat za liječenje botulinskim toksinom tipa A ili je kandidat za liječenje drugim specifičnim lijekovima za profilaksu migrene.*****

3. Način primjene botulinskog toksina tipa A u bolesnika s kroničnom migrenom (**Razina dokaza A, 1. stupanj preporuke**):

a) Od 155 do 195 jedinica botulinskog toksina tipa A aplicira se intramuskularno kao 0,1 mL (5 jedinica) u injekciji na 31 mjesto, a prema procjeni liječnika, individualno se mogu dodati još 8 mjesta aplikacije (do 39 mjesta). Mjesta aplikacije detaljno su opisana u Sažetku opisa svojstava lijeka.¹

b) Jedinice botulinskog toksina tipa A ne mogu se primijeniti na druge pripravke botulinskog toksina.

c) Preporučeni vremenski razmak za primjenu sljedeće doze botulinskog toksina tipa A jesu 3 mjeseca.

4. Ovlaštene osobe i ustanove za primjenu lijeka (**Razina dokaza A, 1. stupanj preporuke**):

a) Aplikaciju botulinskog toksina tipa A u bolesnika s kroničnom migrenom obavlja liječnik koji je odgovarajuće educiran u ustanovi gdje se botulinski toksin tipa A primjenjuje za profilaktičko liječenje kronične migrene.

b) Botulinski toksin tipa A za indikaciju kronične migrene primjenjuje se u bolničkim ustanovama pod nadzorom neurologa koji radi u Ambulanti/Odjelu/Zavodu za liječenje glavobolja, a ako takva mogućnost ne postoji – pod nadzorom neurologa koji se bavi užim područjem glavobolja.*****

Zaključak

Botulinski toksin tipa A nije prvi lijek izbora za profilaktičku terapiju kronične migrene. S obzirom na omjer učinkovitosti i troškova liječenja, botulinski toksin tipa A treba primjenjivati u drugoj liniji profilaktičkog liječenja kronične migrene tek nakon iscrpljivanja učinka ili nepodnošljivosti dvaju oralnih profilaktika u prethodnim ciklusima liječenja.

Botulinski toksin tipa A treba primjenjivati prema protokolu studijâ PREEMPT 1 i 2, s razmakom aplikacija od tri mjeseca.

Lijek treba aplicirati u bolničkim centrima pod nadzorom stručno osposobljenog neurologa iz Ambulan-

te/Odjela/Zavoda za glavobolje ili neurologa koji se bavi užim područjem glavobolja. Odluku o produženju/prestanku liječenja donosi neurolog na temelju postojanja/nepostojanja povoljnog učinka lijeka na redukciju dana glavobolje na mjesec za 30% u razdoblju od 3 mjeseca nakon druge aplikacije lijeka.

Napomene:

*Uspješnim tretiranjem triptanom smatraju se: prestanak ili znatno smanjenje glavobolje dva sata nakon uzimanja učinkovite doze triptana, prestanak i neponavljanje glavobolje tijekom 24 sata od njezina početka (a nakon uzimanja triptana), neuzimanje dodatnoga (netriptanskog) analgetika tijekom 24 sata nakon početka glavobolje.

**Neuspješnim terapijskim odgovorom u profilaksi migrene smatra se neznatna promjena u frekvenciji glavobolje (smanjenje manje od 50%) nakon uzimanja oralnog profilaktika u učinkovitoj ili maksimalnoj dozi tijekom najmanje 3 mjeseca ili prekidanje terapije zbog nepodnošljivosti lijeka.

***Prema smjernicama Europske federacije neuroloških društava¹⁷¹⁸ iz 2009., ovi se lijekovi mogu rabiti u profilaksi migrene: prvi izbor – beta-blokatori propranolol i metoprolol (registrirani u Hrvatskoj za profilaksu migrene), antiepileptici valproat i topiramata (registrirani u Hrvatskoj, ali ne za profilaksu migrene) i blokator kalcijevih kanala flunarizin (nije registriran u Hrvatskoj); drugi izbor – amitriptilin, venflaksin, naproksen, bisoprolol (registrirani u Hrvatskoj, ali ne za profilaksu migrene); treći izbor – acetylsalicylic acid, gabapentin, magnezij, kandesartan, lizinopril (registrirani u Hrvatskoj, ali ne za profilaksu migrene). Budući da je u Republici Hrvatskoj ograničen izbor lijekova koji su dostupni za profilaksu migrene (prvi su izbor samo dvije skupine lijekova), smatra se da je u prevenciji kronične migrene dovoljan pokušaj s dva oralna profilaktika.

****Pri rješavanju ovisnosti o prekomjernom uzimanju analgetika svakom bolesniku treba pristupiti individualno. Mogući su pristupi: 1. naglo prekidanje dosadašnjeg analgetika i uvođenje profilakse botulinskim toksinom tipa A s odgodom nakon uvođenja novog analgetika; 2. naglo prekidanje dosadašnjeg analgetika i trenutačno počinjanje profilakse botulinskim toksinom tipa A; 3. počinjanje profilakse botulinskim toksinom tipa A bez povlačenja dosadašnjeg analgetika (samo u slučaju triptana na koji bolesnik ima terapijski odgovor – prema kliničkom istraživanju lijeka, profilaktička primjena botulinskog toksina tipa A dovodi do znatnog smanjenja uzimanja triptana pri napadajima migrenske glavobolje u bolesnika s kroničnom migrenom).

Treba razmotriti postupno isključivanje opioda te primijeniti metode liječenja apstinencijske krize od-

nosno detoksikacije u hospitalnim uvjetima radi odvikavanja od opioida, benzodiazepina i barbiturata.

****Cilj je profilaktičkog liječenja smanjiti frekvenciju glavobolja u kroničnoj migreni za više od 30%. Ovisno o frekvenciji glavobolje u mjesecu neposredno prije početka terapije, granica za izostavljanje terapije varira od 10 do 14 glavobolja na mjesec tijekom tri mjeseca nakon primjene botulinskog toksina tipa A.

*****U vrijeme pisanja ovih preporuka u Europskoj uniji i Hrvatskoj registrirani su ili su u postupku registracije selektivni lijekovi (monoklonska antitijela na receptor CGRP-a i CGRP) za profilaksu česte epizodne i kronične migrene. Budući da ovi lijekovi još nisu dostupni bolesnicima u Hrvatskoj, ova stručna skupina do daljnjega ne može dati preporuku za njihovu primjenu.

*****Liječenje bolesnika s kroničnom migrenom kompleksno je, ne obuhvaća samo aplikaciju botulinuskog toksina tipa A nego i kontinuirano praćenje učinaka i mogućih neželjenih posljedica lijeka, uz korekciju ostalih lijekova (analgetika i lijekova za terapiju komorbiditeta). Zato u profilaktičko liječenje botulinuskim toksinom tipa A bolesnika s kroničnom migrenom od početka (postavljanja indikacije za uključivanje bolesnika) do kraja (odluke o prestanku aplikacije lijeka bolesniku) treba biti uključen neurolog koji u bolničkim ustanovama radi u specijaliziranoj Ambulanti/Odjelu/Zavodu za liječenje glavobolja, odnosno liječnik koji se bavi užim područjem glavobolja što se može dokazati radom u stručnoj Sekciji za glavobolje Hrvatskoga neurološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora.

Zahvala

Članovi zajedničke stručne skupine zahvaljuju na stručnoj potpori upravnim odborima Hrvatskoga neurološkog društva i Hrvatskog društva za neurovaskularne poremećaje Hrvatskoga liječničkog zbora.

LITERATURA

1. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Sažetak opisa svojstava lijeka BOTOX. Odobrenje za stavljanje lijeka u promet br. HR-H-144437659. Prvo odobrenje: 2015 posljednja revizija 2019. Dostupno na: http://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-15-01-69.pdf. Datum pristupa: 23. 10. 2019.
2. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE i sur.; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Br Med J* 2008; 336(7650):924–6.
3. Dodick DW. Botulinum neurotoxin for the treatment of migraine and other primary headache disorders: from bench to bedside. *Headache* 2003;43(Suppl. 1):S25–33.
4. *Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS)*. The International Classification of Headache Disorders. 3. izd. *Cephalalgia* 2018;38:1–211.
5. *Members of the task force; Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sándor PS*. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2006;13:560–72.
6. *Vuković Cvetković V, Kes Bašić V, Šerić V i sur.; Croatian Society for Neurovascular Disorders, Croatian Medical Association*. Report of the Croatian Society for Neurovascular Disorders, Croatian Medical Association. Evidence based guidelines for treatment of primary headaches – 2012 update. *Acta Clin Croat* 2012;51:323–78.
7. *Silberstein SD*. Preventive Migraine Treatment. *Continuum* 2015;21(4):973–89.
8. *Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC i sur.; PREEMPT 1 Chronic Migraine Study Group*. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia* 2010;30:793–803.
9. *Diener HC, Dodick DW, Aurora SK i sur.; PREEMPT 2 Chronic Migraine Study Group*. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia* 2010;30:804–14.
10. *Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society*. The International Classification of Headache Disorders. 2. izd. *Cephalalgia* 2004;24(Suppl. 1):9–160.
11. *NICE*. Technology appraisal guidance [TA260]. Botulinum Toxin Type A for the Prevention of Headaches in Adults with Chronic Migraine. NICE guidance; 2012. Dostupno na: <https://www.nice.org.uk/Guidance/ta260>. Datum pristupa: 19. 12. 2018.
12. *NHS Oxfordshire Clinical Commissioning Group*. Migraine: Adult Prophylactic Therapy Guidelines. OCCG; 2015. Dostupno na: <http://www.oxfordshireccg.nhs.uk/professional-resources/documents/clinical-guidelines/neurology/headache/migraine-adult-prophylactic-therapy-guidelines.pdf>. Datum pristupa: 1. 8. 2018.
13. *Scottish Medicines Consortium*. Advice following a resubmission: botulinum toxin A (Botox®) is accepted for restricted use within NHS Scotland. SMC; 2017. Dostupno na: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1356/botulinum_toxin_a_botox_2nd_resub_final_jan_2017_for_website.pdf. Datum pristupa: 10. 12. 2018.
14. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*. Pharmacological management of migraine. Edinburgh: SIGN; 2018. Dostupno na: <http://www.sign.ac.uk/assets/sign155.pdf>. Datum pristupa: 10. 12. 2018.
15. *Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ i sur.* Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2016;86:1818–26.
16. *Bendtsen L, Sacco S, Ashina M i sur.* Guideline on the use of onabotulinumtoxinA in chronic migraine: a consensus statement from the European Headache Federation. *J Headache Pain* 2018;19:91.
17. *Herd CP, Tomlinson CL, Rick C i sur.* Botulinum toxins for the prevention of migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;6:CD011616.
18. *Evers S, Afra J, Frese A i sur.; European Federation of Neurological Societies*. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009;16:968–81.