

PREPORUKE ZA PROFILAKTIČNO LIJEČENJE BOLESNIKA S KRONIČNOM MIGRENOM BOTULIN TOKSINOM A STRUČNE SKUPINE SEKCIJE ZA GLAVOBOLJE HRVATSKOG NEUROLOŠKOG DRUŠTVA I HRVATSKOG DRUŠTVA ZA NEUROVASKULARNE POREMEĆAJE HRVATSKOG LIJEČNIČKOG ZBORA

Stručna skupina Sekcije za glavobolje Hrvatskog neurološkog društva i Hrvatskog društva za neurovaskularne poremećaje Hrvatskog liječničkog zbora:

Jančuljak Davor(1), Petravić Damir(2) Mahović Lakušić Darija(2), Bačić Baronica Koraljka(3) i Bašić Kes Vanja (4)

- (1) Klinika za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek i Medicinski fakultet Sveučilišta J.J. Strossmayera u Osijeku**
- (2) Klinika za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu**
- (3) Klinika za neurologiju Kliničke bolnice Sv. Duh Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku**
- (4) Klinika za neurologiju KBC Sestre milosrdnice Zagreb, Referentni centar za glavobolje Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu i Medicinski fakultet Sveučilišta J.J. Strossmayera u Osijeku**

Sekcija za glavobolje Hrvatskog neurološkog društva i Hrvatsko društvo za neurovaskularne poremećaje Hrvatskog liječničkog zbora donijeli su stručne preporuke za primjenu botulin toksina tipa A u profilaktičnom liječenju bolesnika s kroničnom migrenom.

Preporuke su namijenjene liječnicima koji su odgovarajuće educirani za primjenu botulin toksina tipa A za indikaciju kronične migrene koja je registrirana u Republici Hrvatskoj. (HALMED)

Preporuke su donešene 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 (cost-benefit).

Indikacija za lijek Botulin toksin tip A: kronična migrena.

Clostridium botulinum, blokira oslobađanje neuromuskularnih transmitora. Pretpostavljeni mehanizam u profilaksi glavobolje je blokiranje perifernih podražaja prema središnjem živčanom sustavu, što inhibira centralnu senzitivaciju i nastanak boli.

Prema sažetom opisu svojstava lijeka proizvođača Allergana koji je registrirao lijek u Hrvatskoj, botulin toksin A je indiciran za "olakšavanje simptoma kod odraslih koji ispunjavaju kriterije za kroničnu migrenu (glavobolje ≥ 15 dana u mjesecu od kojih je najmanje 8 dana s migrenom) u bolesnika kod kojih nema adekvatnog odgovora ili koji ne podnose lijekove za profilaksu migrene". Prema 3. izdanju međunarodne klasifikacije poremećaja glavobolje iz 2013 godine dijagnoza kronične migrene se postavlja na temelju kliničkih kriterija:

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

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

C. Barem 8 dana/mjesec kroz više od 3 mjeseca glavobolja zadovoljava nešto od navedenog:

1. kriterije C. i D. za migrenu bez aure

2. kriterije B. i C. za migrenu s aurom

3. bolesnik vjeruje da u početku glavobolja migrenska i uspješno je tretira triptanima i

alkaloidima žiška

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

Profilaksa migrene

U liječenju epizodičke migrene osim terapije akutnog napadaja koriste se u određenim slučajevima i lijekovi za sprječavanje napadaja migrene (peroralni profilaktički lijekovi). U Republici Hrvatskoj kao prvi izbor za indicaciju profilakse migrene su registrirani betablokatori propranolol i metoprolol. Također su registrirani antiepileptici topiramat i valproat, ali ne za indicaciju profilakse migrene. Flunarizin, kao pripadnik skupine blokatora kalcijevih kanala, nije registriran u Republici Hrvatskoj. Osim lijekova koji su prvi lijek izbora (betablokatori, antiepileptici i blokatori kalcijevih kanala), u profilaksi migrene mogu se koristiti u drugoj i trećoj liniji profilakse i ostale skupine lijekova i komplementarnih pripravaka. Prema smjernicama Europske federacije neuroloških društava iz 2006. profilaksu migrene treba predložiti bolesniku ako:

- su mu jako poremećeni kvaliteta života, poslovne obaveze ili školovanje;
- ako ima 2 ili više napadaja migrene mjesečno
- ako u napadaju migrene ne reagira na akutnu abortivnu terapiju
- ako ima česte, vrlo dugačke ili neugodne aure.

Prema Hrvatskim smjernicama za liječenje primarnih glavobolja indicacija za profilaktičnu terapiju migrene se postavlja kada bolesnik ima:

- Česte glavobolje >2-3 napadaja migrene na mjesec
- Napadaji traju >48 sati
- Bolesnici opisuju napade kao nepodnošljive, ili značajno ometaju dnevne aktivnosti unatoč akutnoj terapiji
- Akutna terapija je kontraindicirana, neučinkovita ili se razvila ovisnost o analgetiku.
- Nuspojave akutne terapije
- Želja bolesnika da ima što manje glavobolja
- Prisutnost neubičajenih oblika migrena (hemiplegična migrena, migrena moždanog stabla, prolongirana aura u migreni ili migrenski infarkt)

Niti jedan od peroralnih profilaktika nije primarno registriran za profilaksu kronične migrene, ali postoji konsensus da se ti lijekovi mogu koristiti i u liječenju kronične migrene da bi se pranjeđivanjem napadaja ona konvertirala u epizodičku migrenu.

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 titracije doze, davati u punoj terapijskoj dozi (nekada i u maksimalnoj dozi ako nema značajnih nuspojava). Ako postoji ovisnost o analgeticima preporučuje se prestanak uzimanja dotadašnjeg analgetika, jer će učinak profilaktika biti slabiji.

Profilaksu treba prekinuti ako bolesnik razvije nepodnošljive nuspojave ili tešku reakciju na lijek, ako nakon 2 mjeseca od početka uzimanja nema djelomični učinak na migrenu, a ako ima povoljan učinak u bolesnika s migrenom tijekom 6 mjeseci - treba ga postupno izostaviti. (Silberstein)

Sažeti prikaz znanstvenih dokaza o učinkovitosti botulin toksina tipa A u profilaktičnom liječenju kronične migrene

Ključni dokazi o učinkovitosti lijeka dolaze iz dvije slično dizajnirane, multicentrične, dvostrukoslijepe, placebo-kontrolirane studije (PREEMPT 1 i 2) u odraslih osoba s anamnezom kronične migrene koja je definirana prema kriterijima iz drugog izdanja Međunarodne klasifikacije poremećaja glavobolja iz 2004. godine. U periodu probira od 28 dana bolesnici su morali imati ≥ 15 dana glavobolje koja je trajala ≥ 4 sati sa $\geq 50\%$ dana migrene ili vjerojatne migrene i ≥ 4 jasno razdvojene epizode glavobolje, od koja je svaka trajala ≥ 4 sati. Studije su imale dvije faze: 24 tjedna dvostruko-slijepe placebo-kontrolirane faze sa dva ciklusa primjena injekcija, nakon toga slijedila je tijekom 32 tjedna otvorena faza sa tri ciklusa primjena injekcija. Bolesnici su podijeljeni na skupinu koja je primala aktivni lijek botulin toksin A ili placebo (fiziološku otopinu) na temelju frekvencije uzimanja količine

analgetika u fazi probiranja od 28 dana prije studija (u studije su uključeni i oni bolesnici koji su imali kriterije za prekomjernu uporabu analgetika u migreni). Aktivni lijek ili placebo davao se na 31 mjesto uboda na glavi i vratu po ciklusu. Botulin toksin A se davao 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 koje je smatrao da mogu biti dodatni triggeri za migrenu (maksimalna ukupna doza od 195 jedinica po ciklusu).

Osnovna razlika između dvije studije PREEMPT 1 i 2 je u definiranju primarnog cilja istraživanja. U PREEMPT 1 primarni cilj je bio utvrditi postoji li razlika između lijeka i placebo u broju epizoda migrene (definiranu 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 PREEMPT 2 je primarni cilj studije promijenjen: utvrditi postoji li razlika između lijeka i placebo u broju kalendarskih dana glavobolje (dan glavobolje je definiran 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.

Značajne su razlike pronađene u smanjenju broja dana glavobolje u obje studije. Bolesnici koji su primali aktivni lijek botulin toksin A imali su značajno manji broj dana glavobolje od onih na placebo zadnjih 28 dana prve faze studije (u PREEMPT 1 - 7,8 na prama 6,4 ; u PREEMPT 2 – 9 na prama 6,7). Sekundarni ciljevi u obje studije su bili promjena frekvencije migrenskih dana, frekvencije dana s teškom i umjerenom glavoboljom i kumulativnih sati glavobolje u napadaju glavobolje u odnosu na početak studije gdje je botulin toksin A bio superioran u odnosu na placebo u zadnjih 28 dana otvorenog dijela obje studije. Također su bolesnici na Botulin toksinu A procijenili da imaju značajno bolju kvalitetu života mjereno na Headache Impact Testu nego oni 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 značajnije se smanjila potreba za uzimanjem triptana u bolesnika koji su primali Botulin toksin A.

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

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

Sažeti prikaz mišljenja stručnih povjerenstava o kliničkoj učinkovitosti botulin toksina A u profilaktičnom liječenju bolesnika s kroničnom migrenom

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

NICE je 2012. godine donio važeće preporuke za primjenu botulin toksina u prevenciji glavobolje u 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 botulin toksinom A za indikaciju profilakse kronične migrene. Odbor je prihvatio značajnost rezultata istraživanja studija PREEMPT 1 i PREEMPT 2 koji daje komparativnu prednost botulin toksina u odnosu na placebo u redukciji broja dana glavobolje, odnosno dana migrene, ali smatra da je učinak botulin toksina u apsolutnim numeričkim vrijednostima skroman. Uočen je veliki placebo učinak na ispitanike, a duljina ispitivanja je kratka (1 godina) za procjenu dugoročnog učinka.

Na temelju iskaza stručnjaka i bolesnika Odbor za ocjenjivanje je zaključio da učinak botulin toksina ima kliničko značenje u bolesnika s kroničnom migrenom koji nisu imali uspješan terapijski odgovor na tri prethodna oralna profilaktika, a uspješno reagiraju na botulin toksin sa smanjenjem broja dana glavobolje od najmanje 30% u zadnjih 28 dana terapijskog ciklusa u odnosu na početak terapije. Prije početka terapije treba se na odgovarajući način tretirati ovisnost o prekomjernoj uporabi analgetika.

Eksperti preporučuju da se provedu najmanje 2 terapijska ciklusa po 3 mjeseca da bi se procijenio klinički učinak botulin toksina na broj dana glavobolje u mjesecu. Ako se željeni učinak ne postigne nakon 2. ciklusa, terapija botulin toksinom se prekida i bolesnik se vraća na standardnu profilaktičnu terapiju. Ako je učinak povoljan, terapija botulin toksina se nastavlja dok se kronična migrena ne konvertira u epizodičnu, odnosno dok broj dana glavobolje u mjesecu ne padne ispod 15 tijekom tri uzastopna mjeseca.

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

Prije donošenja smjernica nije utvrđeno da postoji relevantna literatura za analizu troška i učinkovitosti liječenja botulin toksina u profilaksi kronične migrene. Procjena je Odbora da je trošak od 18900 GBP po pacijentu za 1 godinu kvalitetnog življenja (QALY), uključujući stopu redukcije frekvencije glavobolje od manje od 30% kao kriterij za prestanak terapije.

CLINICAL COMMISSIONING GROUP - NHS (nacionalna zdravstvena služba) grofovije Oxfordshire

U kliničkim smjernicama za profilaktičnu terapiju odraslih bolesnika s migrenom pojašnjavaju se kriteriji za uvođenje botulin toksina A: bolesnik mora imati kroničnu migrenu prema definiciji broja dana glavobolje i migrene, mora se barem razmotriti postojanje glavobolje s prekomjernom uporabom lijekova, tri profilaktička tretmana lijekovima u učinkovitoj ili maksimalnoj dozi u trajanju 6 do 8 tjedana, dnevnik glavobolje koji je vođen najmanje 3 mjeseca prije pregleda neurologa na kojem se odlučuje o tretmanu botulin toksinom (broj dana glavobolje, dana migrene i uzimanje analgetika).

ŠKOTSKI MEDICINSKI KONZORCIJ (SMC) – Mišljenje o stavljanju lijeka botulin toksin A za indikaciju profilakse kronične migrene u odraslih na listu lijekova Nacionalne zdravstvene službe u Škotskoj

Škotski medicinski konzorcij je 5 godina nakon NICE (Engleska i Wales) preporučio 2017. da se botulin toksin A uvedu listu lijekova Nacionalne zdravstvene službe Škotske za indikaciju profilakse kronične migrene u odraslih.

Kriteriji za uvođenje terapije i prestanak terapije jednaki su onima iz smjernica NICE.

Navedeno je da se lijek treba aplicirati u bolničkim centrima od strane liječnika koji je odgovarajuće educiran.

Procjena troška liječenja za 5 tretmana je 1350 GBP.

SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINE NETWORK – Škotske nacionalne kliničke smjernice za farmakološko liječenje migrene (2018)

U smjernicama se navode već ranije navedeni kriteriji NICE i SMC za uvođenje botulin toksina A u profilaksu kronične migrene. Posebno je istaknuta preporuka da se 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 , a uvođenje profilakse s odgodom; naglo prekidanje dosadašnjeg analgetika i odmah započinjanje profilakse ; započinjanje profilakse bez povlačenja dosadašnjeg analgetika. Opioide treba smanjivati postupno.

Američka akademija za neurologiju – dopuna praktičnih smjernica za kliničare u liječenju botulin neurotoksina za blefarospazam, cervikalnu distoniju, spasticitet u odraslih i glavobolje (2016)

Botulin toksin A je prihvaćen kao siguran i učinkovit lijek za smanjenje broja dana glavobolje u kroničnoj migreni (2 studije klase I) i vjerojatno učinkovit za poboljšanje kvaliteta života vezanog uz zdravlje (1 studija klase I).

Nema dovoljnih dokaza da se usporedi učinkovitost botulin toksina A sa oralnom profilaksom topiramatom u kroničnoj migreni.

Na temelju navedenih znanstvenih dokaza i stručnih mišljenja, te mogućnostima profilaktične terapije kronične migrene u Hrvatskoj stručna skupina Sekcije za glavobolje Hrvatskog neurološkog društva i Hrvatskog društva za neurovaskularne poremećaje Hrvatskog liječničkog zbora predlažu sljedeće preporuke za primjenu botulin toksina A u profilaktičnom liječenju bolesnika s kroničnom migrenom u Republici Hrvatskoj:

1. Uključni kriteriji za bolesnike kojima se aplicira botulin toksin A u profilaktičnoj 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:
 - ako imaju najmanje 15 dana glavobolje u mjesec dana kroz 3 mjeseca
 - ako najmanje 8 dana u mjesecu glavobolja ima značajke migrene bez aure i/ili migrene s austom i/ili se uspješno tretira triptanima na početku za koju se vjeruje da je migrena. [*]
 - b) Provedena je neuspješno [**] prethodna profilaktička terapija s najmanje 2 peroralna lijeka koji su prihvaćeni prema međunarodnim smjernicama za profilaktično liječenje migrene, a dostupni su u Republici Hrvatskoj. [***]
 - c) U bolesnika je na odgovarajući način riješeno pitanje ovisnosti o prekomjernom uzimanju analgetika[****]
2. Kriteriji za prestanak aplikacije botulin toksina A u profilaktičnoj terapiji bolesnika s kroničnom migrenom:
 - a) Ako nakon 2 ciklusa aplikacije lijeka (6 mjeseci) nema povoljnog terapijskog učinka, odnosno ako ne dolazi do smanjenja frekvencije glavobolje od najmanje 30% u odnosu učestalost glavobolje u bolesnika prije primjene botulin toksina A.
 - b) Kada kronična migrena prijeđe u epizodičnu migrenu, odnosno kada tijekom tri uzastopna mjeseca frekvencija glavobolje u bolesnika bude manja od 15 dana glavobolje mjesečno.
3. Način aplikacije botulin toksina A u bolesnika s kroničnom migrenom:
 - a) 155 jedinica do 195 jedinica botulin toksina A se aplicira intramuskularno kao 0,1mL (5 jedinica) u injekciji na 31 mjesto, a prema procjeni liječnika individualno se može dodati još 8 mjesta aplikacije (do 39 mjesta). Mjesta aplikacije su detaljno opisana u Sažetom opisu svojstava lijeka.
 - b) Jedinice botulin toksina A ne mogu se primjeniti na druge pripravke botulin toksina.
 - c) Preporučeni vremenski razmak za primjenu sljedeće aplikacije botulin toksina A je 3 mjeseca .
4. Ovlaštene osobe i ustanove za primjenu lijeka:
 - a) Aplikaciju botulin toksina A u bolesnika s kroničnom migrenom vrši liječnik koji je na odgovarajući način educiran u ustanovi gdje se botulin toksin A primjenjuje za profilaktično liječenje kronične migrene.
 - b) Botulin toksin A za indikaciju kronične migrene se primjenjuje 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. [*****]

Napomene:

*uspješnim tretiranjem triptanom se smatra prestanak ili značajno smanjenje glavobolje nakon 2 sata od uzimanja učinkovite doze triptana, prestanak i neponavljanje glavobolje tijekom 24 sata od početka glavobolje (a nakon uzimanja triptana) , neuzimanje dodatnog (netriptanskog) analgetika tijekom 24 sata od početka glavobolje.

** neuspješan terapijski odgovor u profilaksi migrene smatra se neznatna promjena u frekvenciji glavobolje (smanjenje manje od 50%) oralnim profilaktikom koji je uziman u učinkovitoj ili maksimalnoj dozi najmanje 3 mjeseca ili prekidanje terapije zbog nepodnošljivosti lijeka.

*** prema Smjernicama Europske federacije neuroloških društava iz 2009. sljedeći lijekovi se mogu koristiti u profilaksi migrene: prvi izbor – betablokatori propranolol i metoprolol (registrirani u Hrvatskoj za profilaksu migrene) , antiepileptici valproat i topiramate (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 – acetilsalicilna kiselina, 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 izbor su samo dvije skupine lijekova) smatra se da je dovoljan pokušaj sa dva oralna profilaktika u prevenciji kronične migrene.

**** u rješavanju ovisnosti o prekomjernom uzimanju analgetika svakom bolesniku treba pristupiti individualno. Mogući su pristupi : naglo prekidanje dosadašnjeg analgetika , a uvođenje profilakse s botulin toksinom A s odgodom nakon uvođenja novog analgetika, naglo prekidanje dosadašnjeg analgetika i odmah započimanje profilakse botulinom toksinom A , započimanje profilakse botulinom A bez povlačenja dosadašnjeg analgetika (samo u slučaju triptana na koji bolesnik ima terapijski odgovor – prema kliničkom istraživanju lijeka profilaktična primjena botulin toksina A dovodi do značajnog smanjenja uzimanja triptana u napadajima migrenske glavobolje u bolesnika s kroničnom migrenom).

Treba razmotriti postupno isključivanje opioida , te primijeniti metode liječenja apstinencijske krize, odnosno detoksifikacije, u hospitalnim uvjetima kod odvikavanja od opioida, benzodiazepina i barbiturata.

***** Liječenje bolesnika s kroničnom migrenom je kompleksno, ne obuhvaća samo aplikaciju botulin toksina A, već i kontinuirano praćenje učinka i mogućih neželjenih posljedica lijeka, uz korekciju ostalih lijekova (analgetika i lijekova za terapiju komorbiditeta). Zato u profilaktičnom liječenju botulin toksinom 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 za glavobolje ili odjelu/zavodu za liječenje glavobolja, odnosno liječnik koji se bavi užim područjem glavobolja (što se može dokazati radom u stručnoj Sekciji za glavobolje Hrvatskog neurološkog društva Hrvatskog liječničkog zbora).

Zaključak

Botulin toksin tip A nije prvi lijek izbora za profilaktičnu terapiju kronične migrene.

S obzirom na omjer koristi i troškova liječenja, botulin toksin A treba koristiti kao lijek za kroničnu migrenu nakon iscrpljivanja učinka peroralne profilaktične terapije ili nepodnošljivosti oralnih profilaktika u bolesnika s kroničnom migrenom.

Botulin toksin A treba aplicirati prema protokolu studija PREEMPT 1 i 2 s razmakom aplikacija od 3 mjeseca.

Odluku o prestanku davanja lijeka donosi kliničar na temelju negativnih i pozitivnih učinaka lijeka u bolesnika s kroničnom migrenom na broj dana glavobolje mjerenih u razdoblju od mjesec dana. Lijek treba aplicirati stručno osposobljen liječnik u bolničkim centrima pod nadzorom neurologa iz ambulante/odjela/zavoda za liječenje glavobolja ili neurologa koji se bavi užim područjem glavobolja.

LITERATURA:

- Members of the task force. Evers S, Afra J, Frese A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – report of an EFNS task force. *Eur J Neurol.* 2006;13:560–72.
- Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sándor PS; 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
- Silberstein S.D. Preventive Migraine Treatment. *Continuum (Minneap Minn)* 2015;21(4):973–989.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS).
The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition
Cephalalgia. 2018;38:1-211.
- HALMED: Sažeti opis svojstava lijeka BOTOX, ODOBRENJE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET broj HR-H-232378850 ,prvo odobrenje 1996, zadnja revizija 2015
- Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Silberstein SD, Lipton RB, Diener HC, Brin MF; 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
- Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, DeGryse RE, Lipton RB, Silberstein SD, Brin MF; 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
- Vuković Cvetković V, Kes VB, Serić V, Solter VV, Demarin V, Janculjak D, Petravić D, Lakusić DM, Hajsek S, Lusić I, Bielen I, Basić S, Sporis D, Soldo SB, Antončić I; 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 Sep;51(3):323-78.
- NICE (2012) Technology appraisal guidance [TA260]. Botulinum Toxin Type A for the Prevention of Headaches in Adults with Chronic Migraine. Dostupno na <https://www.nice.org.uk/Guidance/ta260>.
- NHS Oxfordshire Clinical Commissioning Group. Migraine: Adult Prophylactic Therapy Guidelines.2015.dopunjeno 2017. Dostupno na <http://www.oxfordshireccg.nhs.uk/professional-resources/documents/clinical-guidelines/neurology/headache/migraine-adult-prophylactic-therapy-guidelines.pdf>
- Scottish Medicines Consortium : Advice following a resubmission: botulinum toxin A (Botox®) is accepted for restricted use within NHS Scotland. 2017. Dostupno na https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1356/botulinum_toxin_a_botox_2nd_resub_final_jan_2017_for_website.pdf
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Pharmacological management of migraine. Edinburgh: SIGN; 2018. Dostupno na <http://www.sign.ac.uk/assets/sign155.pdf>
- Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ, Comella CL, Green MW, Gronseth GS, Armstrong MJ, Gloss D, Potrebic S, Jankovic J, Karp BP, Naumann M, So YT, Yablou SA. 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. doi: 10.1212/WNL.0000000000002560. Epub 2016 Apr 18.