

Az önálló fejfájás betegségek és kezelésük



Ertsey Csaba

Swiss Medical Services, Fejfájáscentrum
Budapest





A fejfájások epidemiológiája

- **Aktív fejfájás prevalenciája: 52%** (n/f: 58/44%)
 - Tenziós fejfájás: 26% (nők: 27%, férfiak: 23%)
 - Migrén: 14% (nők: 17%, férfiak: 8,6%)
- **Migrén + valószínű migrén prevalenciája: 19%**
- Mindkét nemben az aktív korosztályban a leggyakoribb a migrén
- Naponta a világ népességének 7%-a él át migrént

Stovner et al, JHP, 2022

- **A migrén élettartam-prevalenciája 23%** (nők: 33%, férfiak:13%) - 1999-es adatok (!):

Launer et al, GEM Study, Neurology, 1999

A fejfájások epidemiológiája Magyarországon

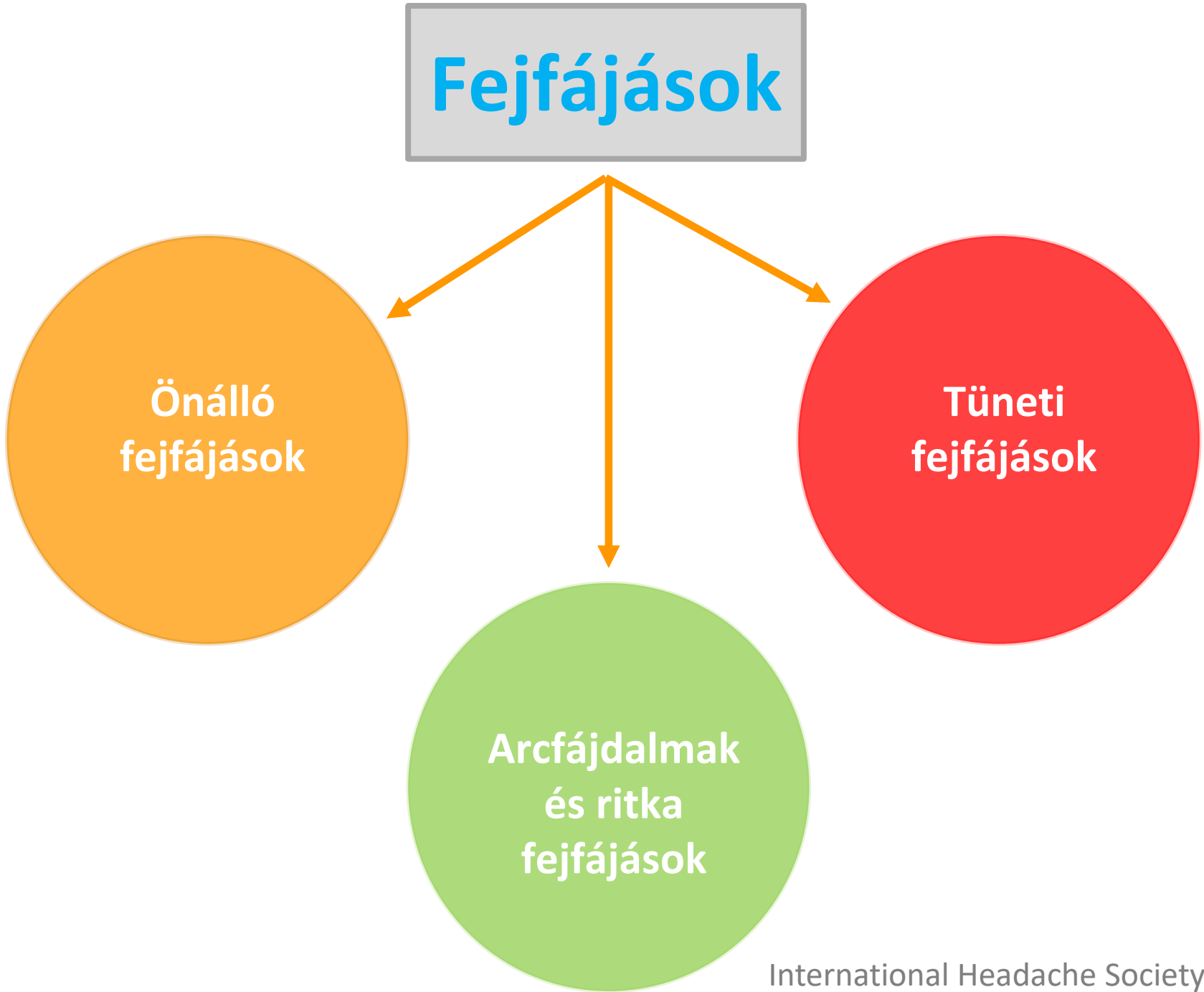
- Legalább 1 millió migrénes (M)*
- Kb. 4 millió tenziós fejfájásban (TF) szenvedő beteg, közülük 2-300.000 krónikus TF**
- A két csoport (M és TF) között legalább 20-30% átfedés
- **FEJFÁJÁS = NÉPBETEGSÉG**
- Kb. 30 fejfájás-ambulancia, cca. 20.000 eset/év***
- A betegek többsége a családorvoshoz fordul

* Bánk és Márton, Headache, 2000

** Schwartz BS et al, Jama, 1998 alapján

*** Magyar Fejfájás Társaság felmérése, 2010

Fejfájások



```
graph TD; A[Fejfájások] --> B[Önálló fejfájások]; A --> C[Arcfájdalmak és ritka fejfájások]; A --> D[Tüneti fejfájások];
```

Önálló
fejfájások

Arcfájdalmak
és ritka
fejfájások

Tüneti
fejfájások

Fejfájások

```
graph TD; A[Fejfájások] --> B(Önálló fejfájások); A --> C(Tüneti fejfájások); A --> D(Arcfájdalmak, ritka fejfájások); B --> B1[Migrén]; B --> B2[Tenziós ff.]; B --> B3[Trigemino-autonom ff-k]; B --> B4[Egyéb ff-k];
```

Önálló fejfájások

- Migrén
- Tenziós ff.
- Trigemino-autonom ff-k
- Egyéb ff-k

Tüneti fejfájások

Arcfájdalmak, ritka fejfájások

Mi szükséges a tüneti fejfájások
felismeréséhez?

Szerintem elég egy TAPASZTALT DOKIII

TAPASZTALT DOKIII

- T**udatzavar, vagy más neurológiai gócjel
- A**típusos klinikai képet mutató, vagy progresszív fejfájás
- P**angásos papilla (Papilloedema)
- A** korábbiakhoz képest megváltozott, vagy új keletű fejfájás
- Sz**emfájdalom lokális autonóm tünetekkel
- T**rauma után kialakult fejfájás
- A**nalgetikumok túlzott használata mellett kialakult fejfájás
- L**áz, vagy más systemás tünet mellett fellépő fejfájás
- T**erhesség, vagy gyermekágy során fellépő fejfájás
- D**aganatos (malignus) betegség a kórelőzményben
- O**rthostatikus (testhelyzet-változásra kiváltódó) fejfájás
- K**öhögés, tüsszentés, vagy erőlkifejtés által kiváltott fejfájás
- I**ctalis (ütésszerű) kezdetű fejfájás
- I**dősebb korban (50 év felett) kezdődő fejfájás
- I**mmunbetegség vagy immunszuppresszió mellett kialakult fejfájás

Önálló fejfájások

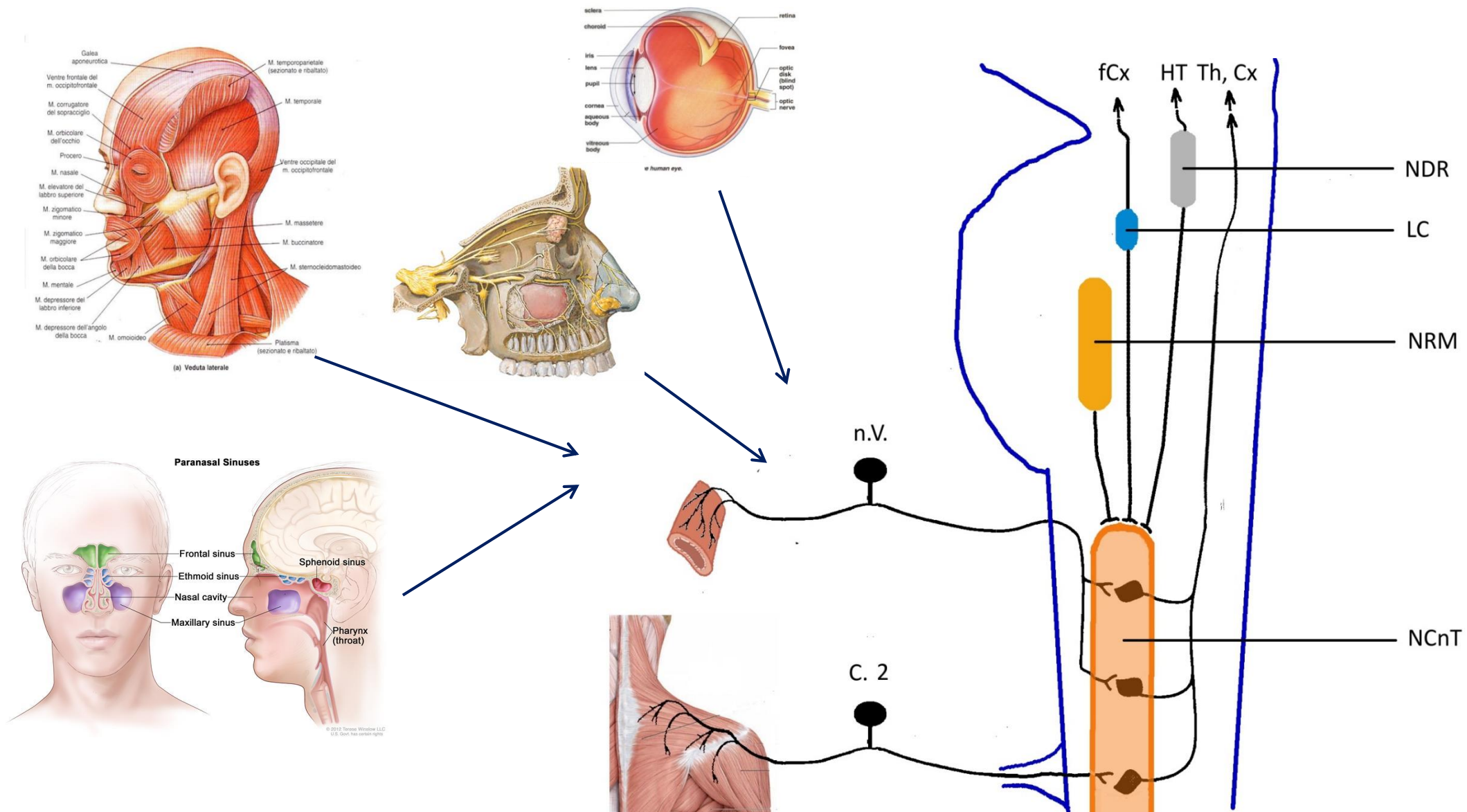
Közös tulajdonságaik:

- ❖ Fájdalom +
- ❖ Kísérőtünetek + / -
- ❖ Visszatérő, sztereotip rohamokkal járnak
- ❖ A kísérőtünetek az adott kórképre jellemzőek
- ❖ Az önálló fejfájások **strukturálisan ép idegrendszerben** alakulnak ki,
- ❖ **Működészavarnak tekinthetők.**

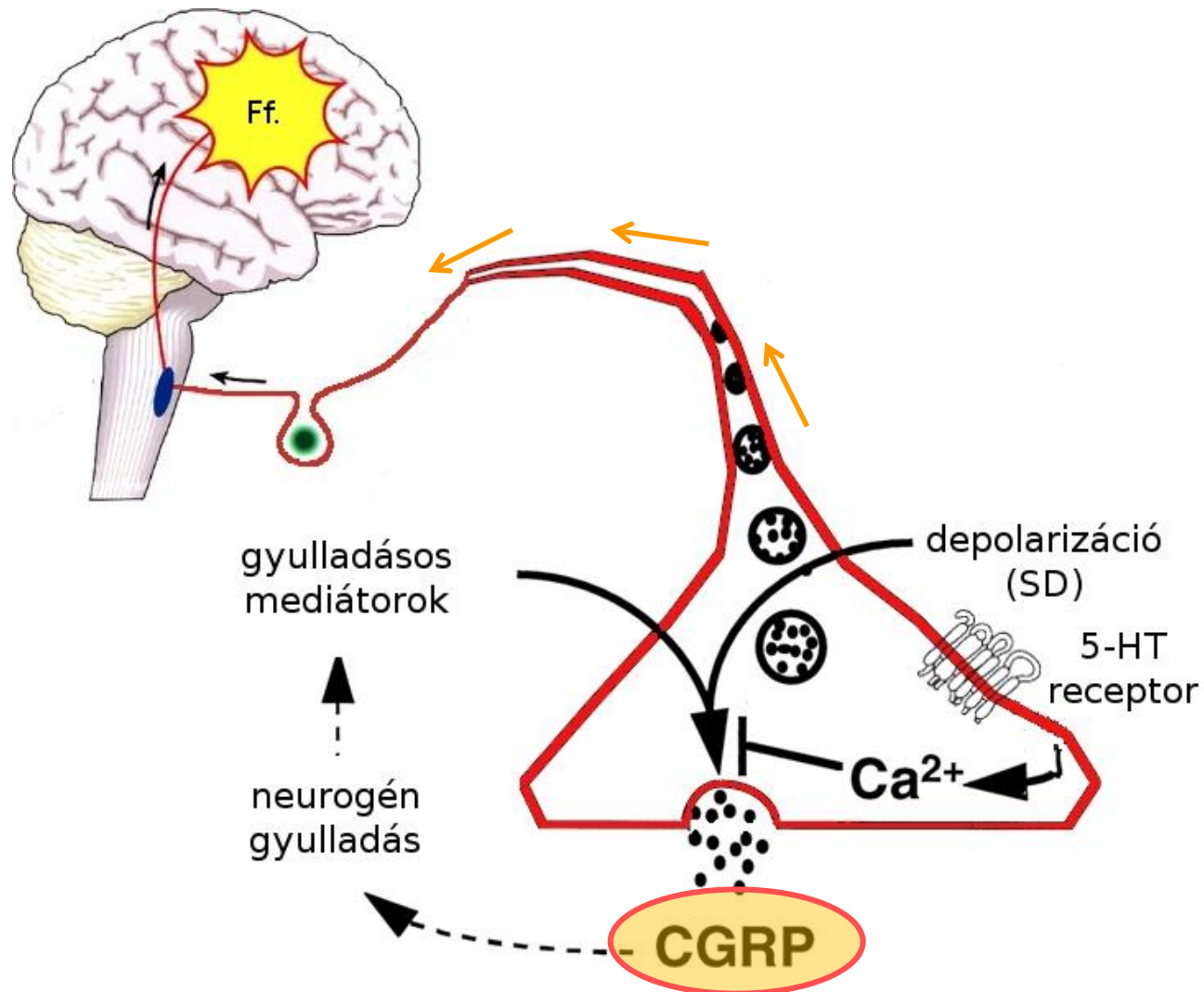
Hogyan derül ki, hogy önálló fejfájásról van-e szó?

- ❖ Részletes anamnéziszfelvétel
- ❖ Belső és neurológiai vizsgálat
- ❖ Cca 30-60 perc (!!!)

Fájdalomérzékeny struktúrák és elsődleges érzőneuronok

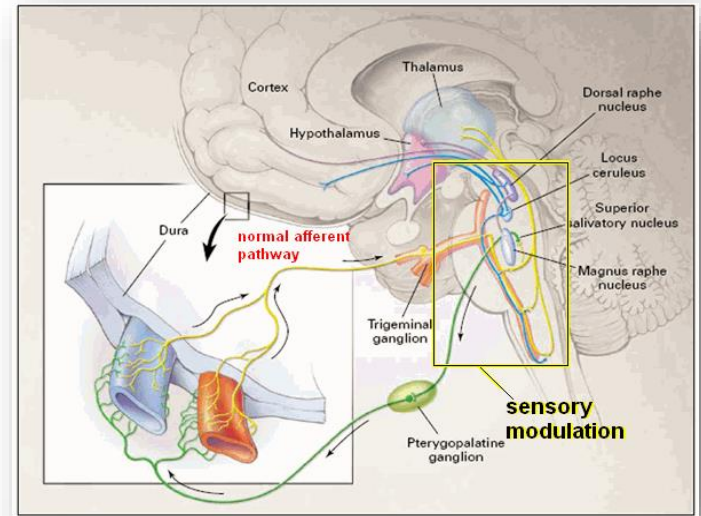


Trigeminus aktiválódás -> steril gyulladás



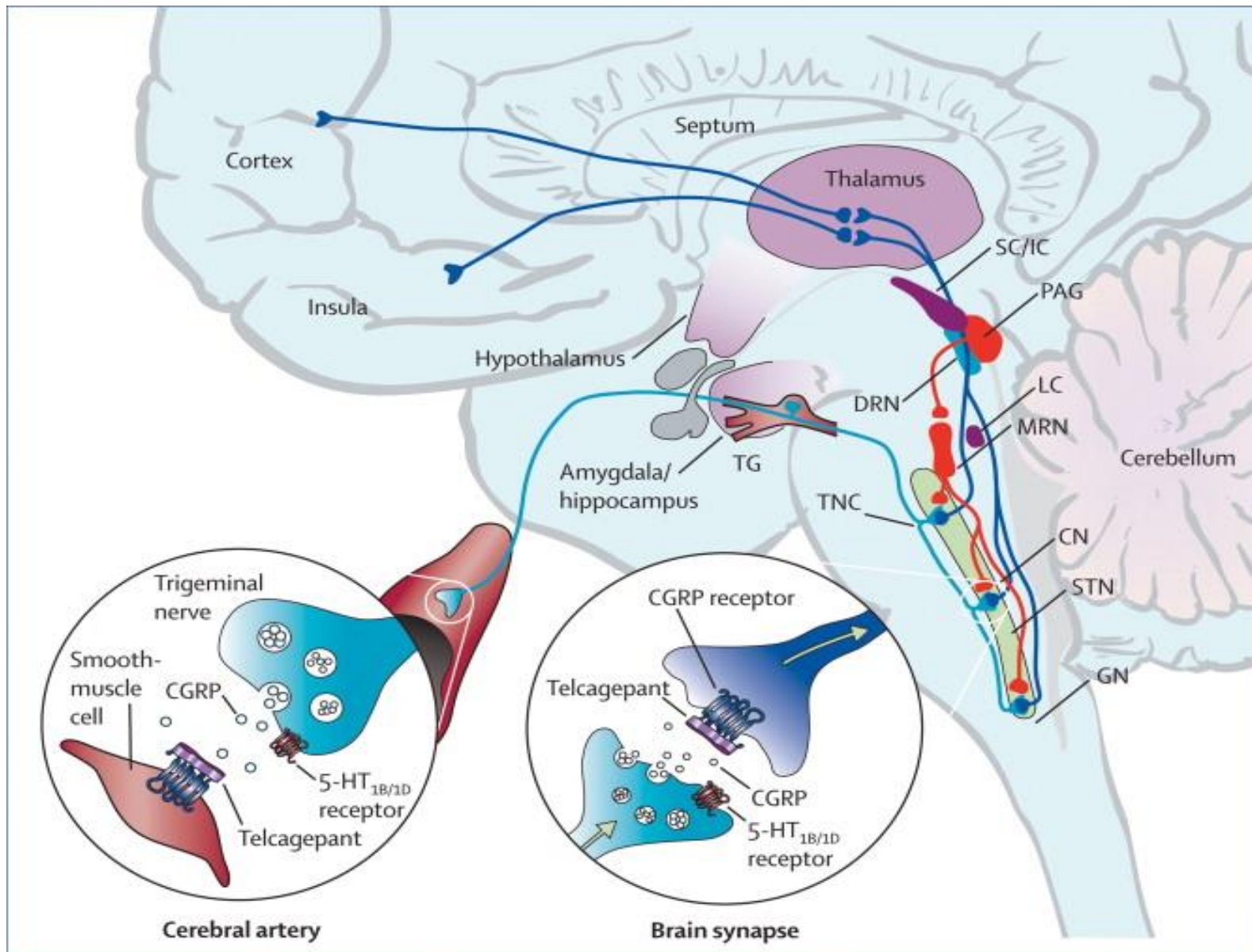
A CGRP szerepe az önálló fejfájások kialakulásában

- A CGRP a trigeminovascularis rendszer legfontosabb transzmittere
- A dura ill. a trigeminalis ganglion ingerlése CGRP-felszabaduláshoz vezet
- Migrénroham során a CGRP szint emelkedését észlelték a v. jugularisban
- A CGRP iv. adva migrénrohamot vált ki
- A CGRP-receptor első kis molekulásúlyú antagonistái (olcegepant, telcagepant) a migrénrohamot a triptánokéhoz hasonló hatékonysággal szüntetik
- 2014-ben jelent meg az első közlemény egy CGRP-ellenes monoklonális antitest eredményes, profilaktikus célú alkalmazásáról



- Goadsby PJ, Edvinsson L. Ann Neurol 1993;33:4856.
- Lassen LH, Haderslev PA, Jacobsen VB, Iversen HK, Sperling B, Olesen J. Cephalalgia 2002;22:54-61.
- Olesen J, Diener H-C, Husstedt IW, et al. N Engl J Med 2004;350:1104-1110.
- Ho TW, Ferrari MD, Dodick DW, et al. Lancet 2008;372:2115-2123.
- Dodick DW, Goadsby PJ, Spierings ELH, Scherer JC, Sweeney SP, Grayzel DS. Lancet Neurol 2014;13:885-892

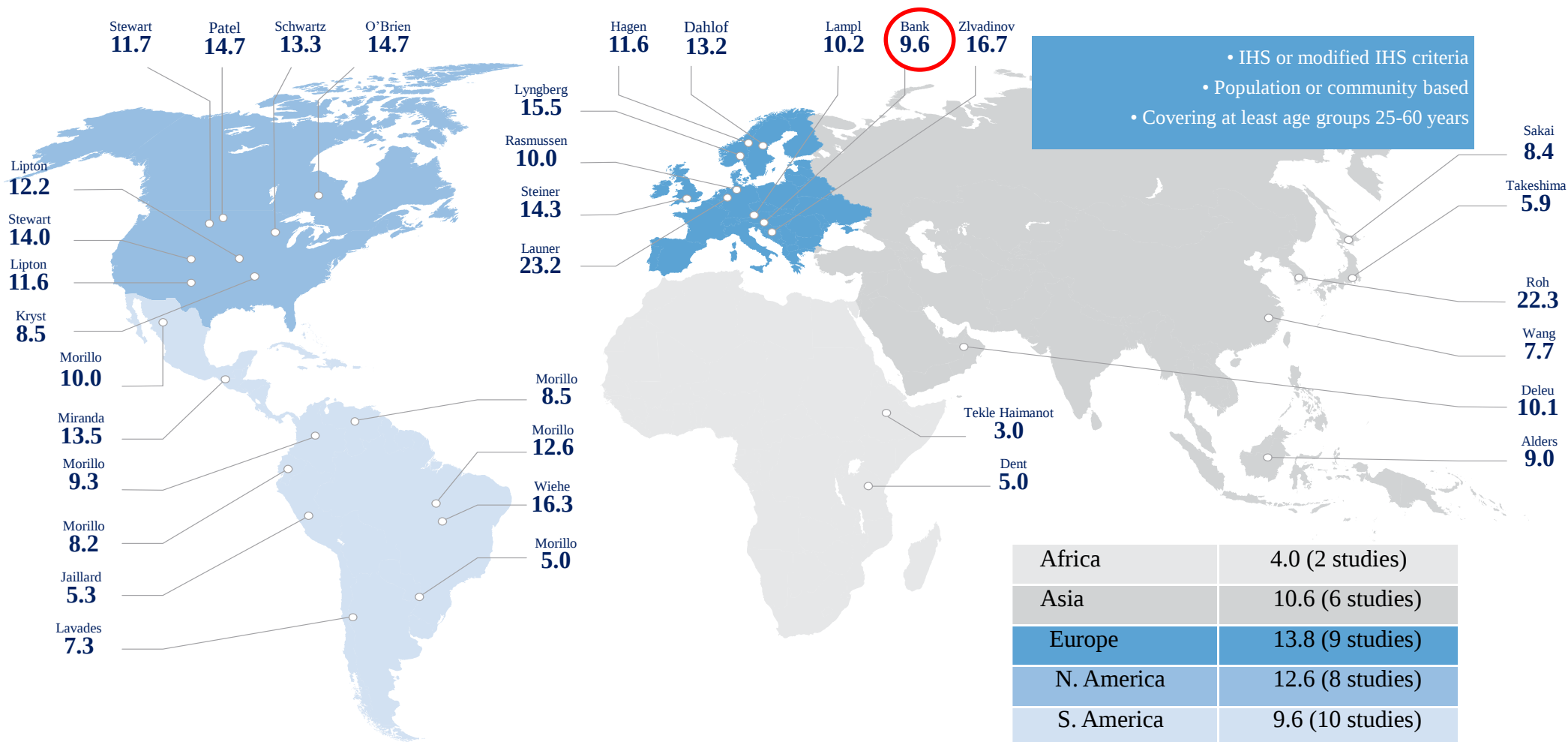
CGRP receptor gátlók: a hatás helye





Antibes, French Riviera

A migrén prevalenciája globálisan 12-14%



Mean: 11.2; Median: 10.2

A migrén gazdasági teherkéte hazánkban

Költségtípus	Költségelem	További bontás	Kiadás
Direkt költségek	Házi- és szakorvosi vizitek költsége	Alapellátás	866,2 millió forint
		Szakellátás	570,9 millió forint
		Képalkotó vizsgálatok, diagnosztika	3.392 millió forint
	Sürgősségi-ellátás költségei		15,97 millió forint
	Kórházi ellátás költségei		1.652 millió forint
	Gyógyszersköltségek		9.355 millió forint
	Komorbiditások kezelése		1.123 millió forint
Összes direkt költség			16,97 milliárd forint
Indirekt költségek	Termelékenységcsökkenésből adódó költségek / Kiesett munkanapok		282,343 milliárd forint
	Kiesett munkanapok / Csökkentett hatékonysággal ledolgozott munkanapok		218,533 milliárd forint
	Táppénz-, munkáltatói költségkiáramlás		48,758 milliárd Ft
Összes indirekt költség			549,63 milliárd Ft
TELJES KÖLTSÉG			566,6 milliárd Ft

Migrén aura nélkül: diagnosztikus kritériumok

A) $n \geq 5$



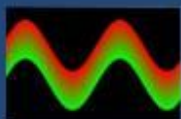
B) 4 - 72 h

C) 2 / 4

1.



2.



3. ++ / +++

4.



D) 1 / 2

1.



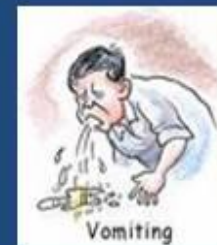
+



2.



/



E)



negatív

Nézzük ezt meg alaposabban!

Migrén aura nélkül: diagnosztikus kritériumok

A) $n \geq 5$



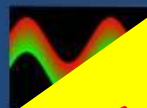
B) 4 - 72 h

C) 2 / 4



1.

2.



3.

+

++

4.



D) 1 / 2

1.



/



E)



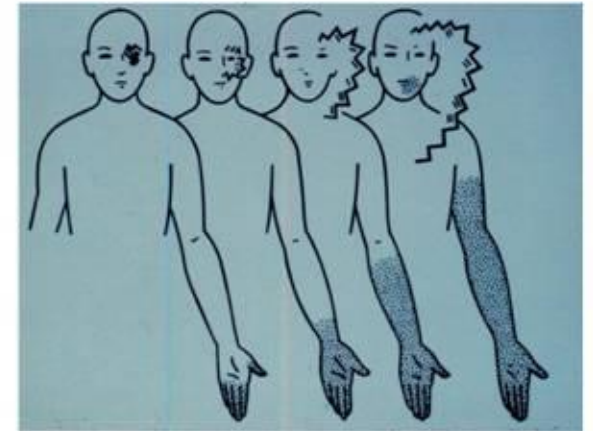
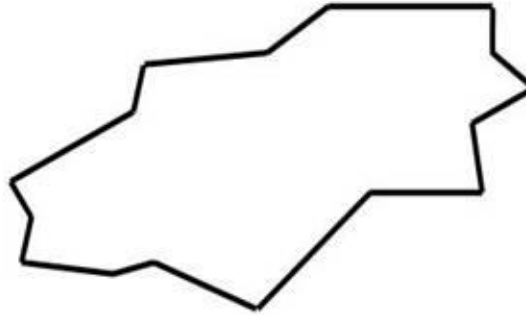
negatív

HOL AZ AURA???

A migrén főbb típusai

- **Aura nélküli migrén** – lakosság kb. 10%-a
 - Ritka epizodikus: havi max. 7 fejfájós nap
 - Gyakori epizodikus: havi 8-14 fejfájós nap
- **Aurával járó migrén** – lakosság kb. 3%-a
- **Krónikus migrén** (legalább havi 15 fejfájós nap) – lakosság 1-2%-a
- A migrén szövődményei:
 - Status migrainosus
 - Elhúzódó aura migrénes infarctus nélkül
 - Migrénes infarctus
 - Migrén-aurához társuló epilepszia
- Lehetséges migrén (aura nélkül, vagy aurával)
- A migrénhez társuló rohamszerű jelenségek (pl. ciklikus hányás, abdominalis migrén, migrénes vertigo)

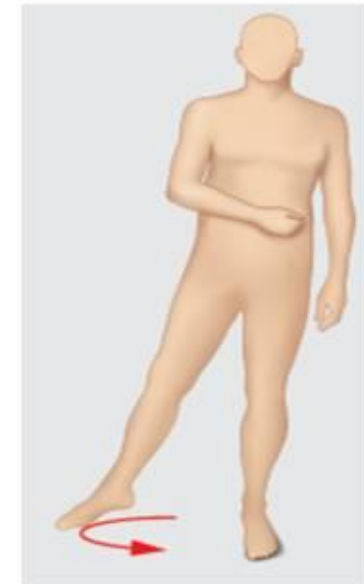
A migrén aura - csak a migrénesek ¼-ében!!!



Scotoma scintillans



Fortificatio spektrum



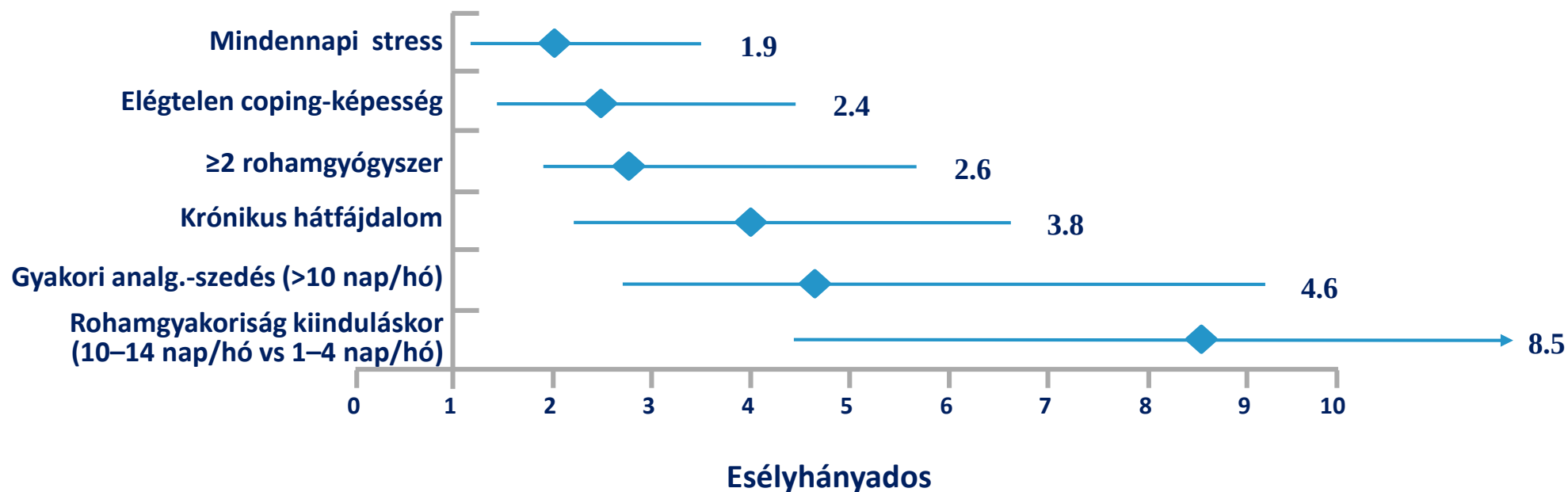
A migrén aura differenciáldiagnózing

- **TIA**
 - gyorsabb zajlás
 - ‘negatív’ tünetek (paresis, érzészavar; DE: paresthesia)
 - auratünetek nem felelnek meg érellátási területnek
- **Thromboemboliás stroke**
 - hirtelen kezdet
 - tartósan fennálló tünetek
- **Ic. haematoma**
- **Nem-rupturált AVM**
 - szigorúan adott tájékra lokalizált auratünetek

Krónikus migrén

- A fejlett országokban a lakosság 2%-át érinti
- A fejfájás-ambulanciák beteganyagának akár 30%-át teszi ki
- Kezelése nehéz
 - Gyakori a pszichés komorbiditás
 - Gyakori a fájdalomcsillapító-abusus
- Evidencia: topiramát, botulintoxin, anti-CGRP MAB

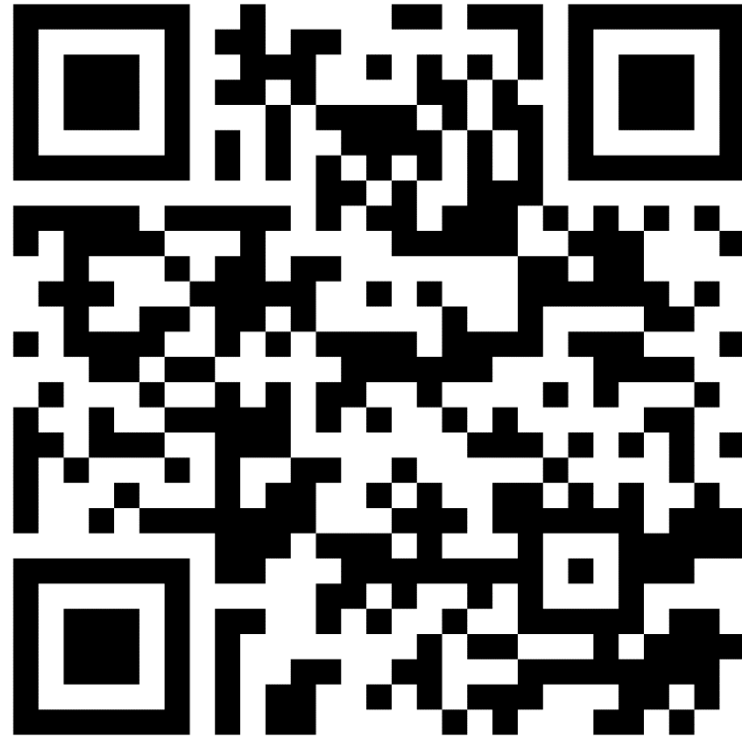
Az epizodikus migrén krónikussá válásának kockázati tényezői



A migrén felismerése: probléma

- Migrén:
 - A hétköznapi nyelvhasználatban: „erős fejfájás”
 - Orvosi értelemben: speciális fejfájástípus
- Egy régi amerikai vizsgálat szerint:
 - Azoknak, akik visszatérő fejfájásukat migrénnek tartják, 90% eséllyel igazuk van
 - Akik visszatérő fejfájásukat nem tartják migrénnek, 50% eséllyel tévednek
- Tehát nem minden migrénes tudja magáról, hogy migrénes
- Azok a migrénesek gondolják magukról, hogy migrénesek, akiknek a fejfájása hányással is jár. Hányást azonban csak a migrénesek kb. 30%-a észlel, míg hányingert a migrénesek 73%-a.

Segítség a migrén felismeréséhez



Migréndiagnosztikus (MDX) kérdőív

Migréndiagnosztikus (MDX) kérdőív

1. Az elmúlt 3 hónapban a fejfájás legalább egy napon zavarta önt teendőinek (munka, tanulás, vagy bármely más egyéb elfoglaltság) elvégzésében?

igen ☐ nem ☐

2. A fejfájást lehajlás vagy mozgás felerősíti?

igen ☐ nem ☐

3. A fejfájás alatt, ha teheti, lefekszik?

igen ☐ nem ☐

4. Szokott olyan fejfájása lenni, amit a bevett gyógyszerek nem tudnak megszüntetni?

igen ☐ nem ☐

5. A fejfájás alatt tapasztalható-e az alábbi tünetek közül valamelyik?

	igen	nem
émelygés vagy hányinger	☐	☐
hányás	☐	☐
erős fények zavaróak	☐	☐
erősebb zajok zavaróak	☐	☐
illatok zavaróak	☐	☐

Szenzitivitás: 0,96

Specifititás: 0,61

Osztályozási hiba: 0,11

Pozitív prediktív érték: 0,91

Negatív prediktív érték: 0,81

5 vagy több „igen” esetén a migrén esélye > 90%

Az „igen” válaszok számát adjuk össze. Max összpontszám: 9.

Kell-e migrén esetén képalkotó?

AHS irányelv

- Migrén esetén, ha a neurológiai vizsgálat negatív, képalkotó vizsgálat nem indokolt (Grade A)
- Javasolt a képalkotó az alábbiak esetén (Grade C):
 - szokatlan, elhúzódó, vagy persistáló aura
 - növekvő rohamgyakoriság
 - a fejfájások tüneti képének megváltozása
 - első, vagy eddig legsúlyosabb migrén roham
 - agytörzsi aurával járó migrén
 - hemiplegiás migrén
 - migrén aura fejfájás nélkül
 - mindig azonos oldali migrén
 - posttraumás migrén

Kell-e migrén esetén képalkotó?

AHS irányelv 2.

- Ha képalkotóra kerül sor, MRI a választandó
- Kontrasztanyag adása akkor javasolt, ha a klinikum alapján nagy esély van kóros eltérésre
- Nem érdemes a betegek szorongása miatt MRI-t kérni, mert a negatív MRI csak átmenetileg csökkenti a szorongásukat
- Ugyanakkor angliai adatok szerint a migrén és szorongásos zavar egyidejű fennállása esetén az MRI elvégzése az egészségügyi kiadásokat hosszabb távon csökkentette
- Ha a betegek állapota rossz irányban változik, felmerülhet képalkotó vizsgálat szükségessége

Migrént provokáló tényezők

- stress
- frontok
- fejtrauma
- erős illatok
- erős fény
- hormonális hatások
- rendszertelen alvás
- rendszertelen étkezés
- érett sajtok
- tejtermékek
- vörösbor
- olajos magvak
- kagylók
- koffein és megvonása
- vasodilatátorok



A migrén kezelése

Rohamkezelés (fájdalomcsillapítás)

- Minden migrénesnek szükséges
- Cél: a fájdalom és kísérőtünetek megszüntetése
- Fontos: tartós és megbízható hatás
egyszerű alkalmazhatóság
biztonságosság
- Általában tabletta, néha kúp vagy injekció

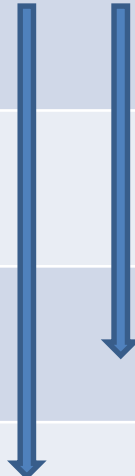
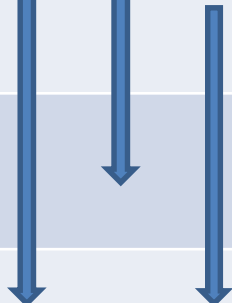
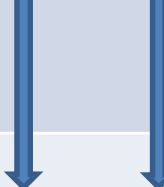
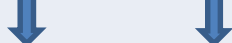
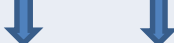


Megelőző kezelés (profilaxis)

- Annak, akinek sok, vagy rosszul kezelhető fejfájása van
- „Hagyományos”: nem specifikus (más kórképekre kifejlesztett)
- Változó hatásosság, alacsony „hűség” a betegek oldaláról
- 2018-tól : migrén-specifikus (anti-CGRP)



Nemzetközi Fejfájás Társaság: fejfájás-erősségi skála és rohamkezelési végpontok

Fokozat	Definíció	Fejfájás válasz	Fejfájásmentes
3	A fájdalom a tevékenységet gátolja		
2	A fájdalom a tevékenységet zavarja		
1	A fájdalom a tevékenységet nem zavarja		
0	Nincs fájdalom		

A migrénroham kezelési lehetőségei

Nem specifikus készítmények

(NSAID-ek):

- Előny: ismertség, hozzáférhetőség
- Hátrány: hatékonyság, dózírozás, túladagolás, MOH
- Felhasználás:
 - enyhe / kp. erős rohamok
 - menstruációs migrén
 - ha a triptánok ellenjavalltak
 - rekurrencia megelőzése

Triptánok:

- Neurális és vascularis hatás
- Előny: magas hatékonyság, egyszerű dózírozás, javuló hozzáférés
- Hátrányaik: kevésbé ismertek, vasoconstrictor mellékhatás, magasabb ár
- Felhasználás:
 - kp. erős /erős rohamok
 - késői gyógyszerbevétel
 - cave: aura (?)

Új készítmények:

• **Gepantok:**

CGRP receptor antag., jó

hatékonyság,

centralis mh-k

• 5-HT_{1F} agonista

(lasmiditan):

neurális hatás,

nem vaso-

constrictor, jó

hatékonyság,

centralis

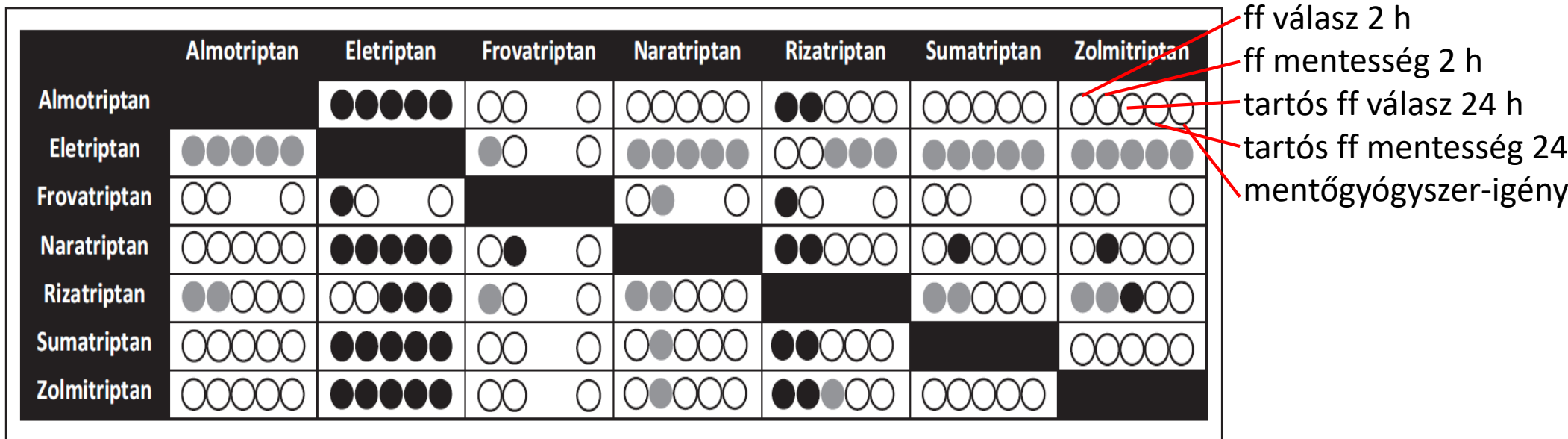
mellékhatások.

A migrénroham kezelése 2009-2023



Kémiai név	Hatásmechanizmus	Hatékony egyszeri dózis
Acetilsalicylat	PG-szintézis gátlás	1000 mg per os
Naproxen	ua	500-1000 mg per os
Diclofenac	ua	50-100 mg per os
Paracetamol	ua	1000 mg per os v. rectalisan
Metamizol	ua	1000 mg per os
Sumatriptan	Direkt neurális + vazokonstriktor (5-HT1B/D)	50-100 mg per os 6 mg sc. 20 mg orrspray
Eletriptan	ua	40 mg per os
Rizatriptan	ua	5-10 mg per os

Triptánok hatékonysága: szisztémás áttekintés és metaanalízis



Sötét kör: az adott oszlopban levő hatóanyag az adott sorban levőnél hatékonyabb

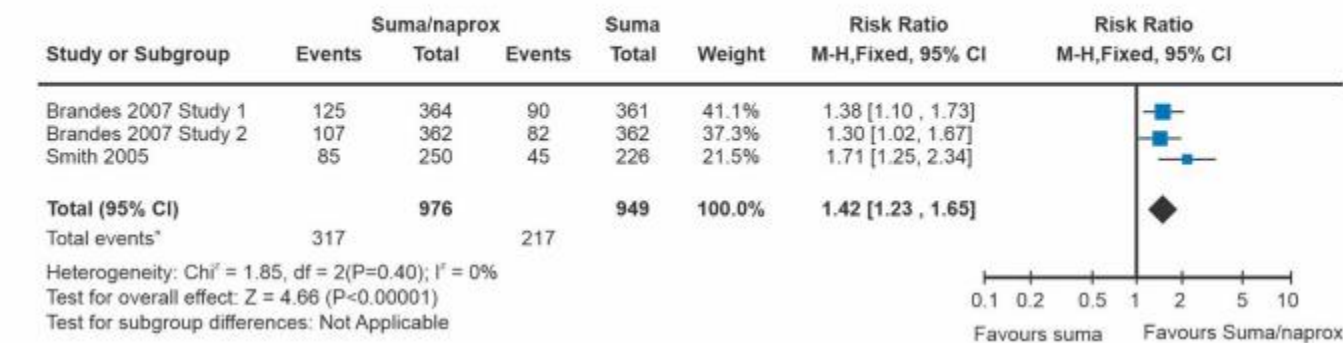
Szürke kör: az adott sorban levő hatóanyag az adott oszlopban levőnél hatékonyabb

Üres kör: az adott oszlopban és adott sorban levő hatóanyag között nincs szignifikáns különbség

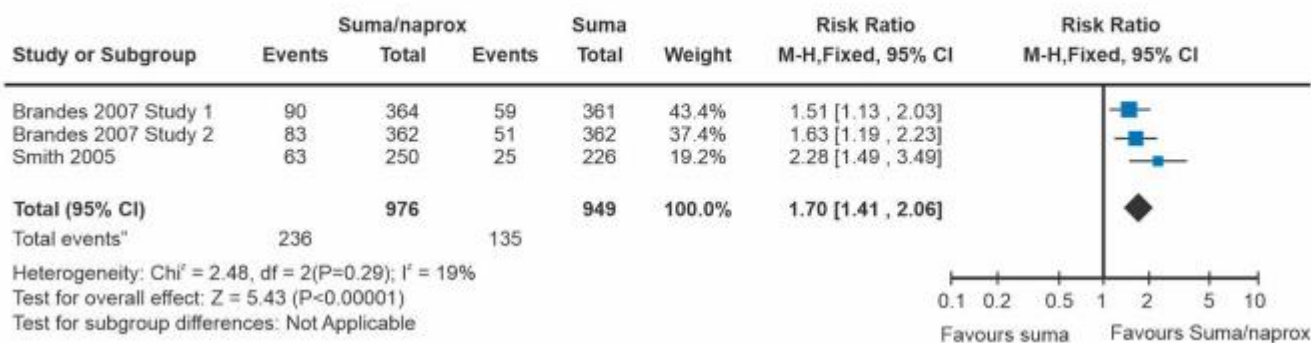
Az eletriptán minden végpont mentén hatékonyabb a sumatriptannál, és 3 végpont mentén hatékonyabb a rizatriptánnál

Sumatriptan + naproxen fix kombináció: fájdalommentesség 2 és 24 óránál

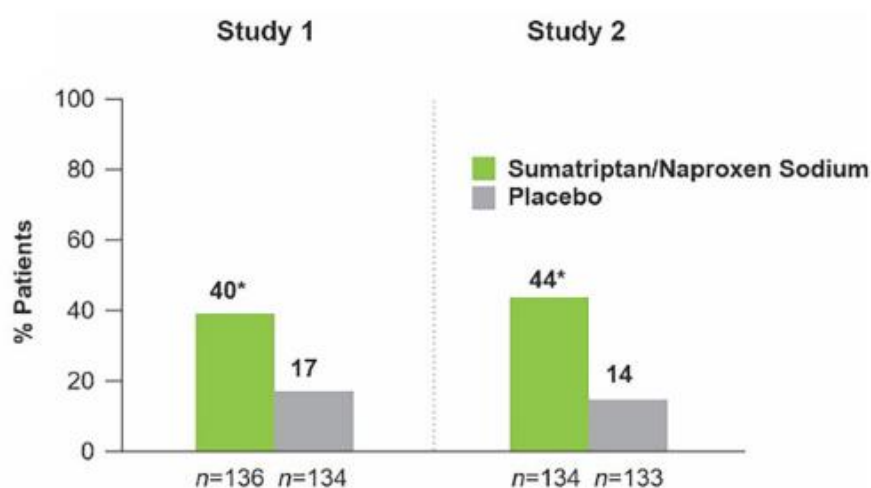
(a) Sumatriptan plus naproxen versus sumatriptan alone, pain free at 2 h



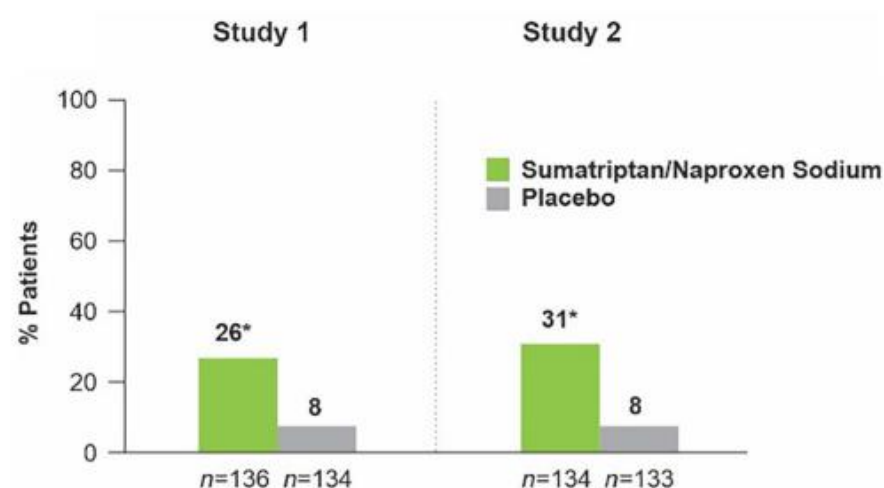
(c) Sumatriptan plus naproxen versus sumatriptan alone, 24-h sustained headache relief



Sumatriptan + naproxen fix kombináció: Triptan monoterápiára nem reagáló betegek



Fájdalommentesség (2h)



Tartós fájdalommentesség

Sumatriptan + naproxen fix kombináció: gyakori mellékhatások

Adverse effect	Adult	Adolescent
Sample (n)	565	622
At least one adverse event thought to be related to the study drug, n (%)	152 (27)	170 (27)
Nausea	34 (6)	55 (9)
Dizziness	17 (3)	25 (4)
Paraesthesia	11 (2)	
Chest discomfort	11 (2)	
Throat tightness	11 (2)	
Dyspepsia	11 (2)	
Upper abdominal pain	11 (2)	
Upper respiratory tract infection		54 (9)
Nasopharyngitis		48 (8)
Sinusitis		37 (6)
Neck pain		24 (4)
Oropharyngeal pain		22 (4)
Worsening of migraine		22 (4)

NB. Az ábra azokat a mellékhatásokat összegzi, amelyek legalább 2% gyakorisággal fordultak elő

Rohamkezelés: problémák

- A triptánok sem mindenkinek válnak be:
 - responder: 4 kezelt rohamból legalább 3-nál jó hatás az adott triptánnal
 - nonresponder: az adott triptánra 4 rohamból max. 2-nél jó hatás
 - rezisztens: két különböző triptánra 4-4 rohamból max. 2-2-nél jó hatás
 - refrakter: 3 különböző triptánból egy sem hatott

First intake	O	X	O	O	O	O	X	X
Second intake	O	O	X	O	O	X	O	X
Third intake	O	O	O	X	X	X	X	
Fourth intake		O	O	O	X			
DECISION	RESPONDER	RESPONDER	RESPONDER	RESPONDER	NON-RESPONDER	NON-RESPONDER	NON-RESPONDER	NON-RESPONDER
O	Effective treatment of a single acute attack							
X	Ineffective treatment of a single acute attack							

Rohamkezelés: problémák

- A bizonyítottan hatékony kezelések a fejlett országokban sem terjedtek el:
 - Dániában 2014-2019 között a migréneseknek csak 12%-a váltott ki triptánt
 - A triptánt kiváltóknak csak 49%-a váltott ki ismét triptánt
 - A triptánt használók közül csak 12% emlékezett arra, hogy a háziorvos tájékoztatta őket, hogy mikor nem tekinthető hatékonynak egy triptán
 - Egy német vizsgálatban a triptánt kiváltóknak csak 59%-a váltott ki ismét triptánt



Triptánok ellenjavallatai

- 65 év feletti kor
- Hemiplegiás vagy basilaris migrén
- Koszorúér-betegség
 - angina, ill. szívinfarktus a kórelőzményben,
 - silent ischemia,
 - Prinzmetal-angina
- Jelentős ritmuszavar ill. szívelégtelenség
- Stroke vagy múltó agyi keringészavar a kórelőzményben
- Periferiás érbetegség
- Kezeletlen magasvérnyomás-betegség
- Ergotamin-készítmények egyidejű használata
- Terhesség
- Súlyos máj-, vagy vesekárosodás
- Kisebb adagú használatuk javasolt MAO-inhibitort szedő betegek esetén

Triptánok rendelkezősége

2023 januártól a sumatriptan, eletriptan és rizatriptan is „V” kategóriába került, azaz a háziorvos saját döntése alapján ÁLT jelzéssel rendelheti, ha megítélése szerint a betegnek migrénje van, és nem áll fenn ellenjavallat.

Gepantok

- Szelektív kis molekulású CGRP receptor antagonisták
- Nincs vasoconstrictor hatásuk

- **Első nemzedék (2000-től): rohamoldók**
- **olcegepant (iv)**

placebo-kontrollált vizsgálatok szerint hatékony: ff válasz 66% vs 27%

- **telcagepant (per os)**

placebo-kontrollált vizsgálatok szerint hatékony:

- ff-válasz: 55% vs 28%
- ff-mentesség: 27% vs 10%
- 300 mg telcagepant $\approx$ 5 mg zolmitriptan

hepatotoxicitás miatt nem kerültek forgalomba

Második nemzedék (2010 után)

Rimegepant: roham-, és profilaktikus kezelésre

Ubrogepant: rohamkezelésre

Atogepant: profilaktikus kezelésre

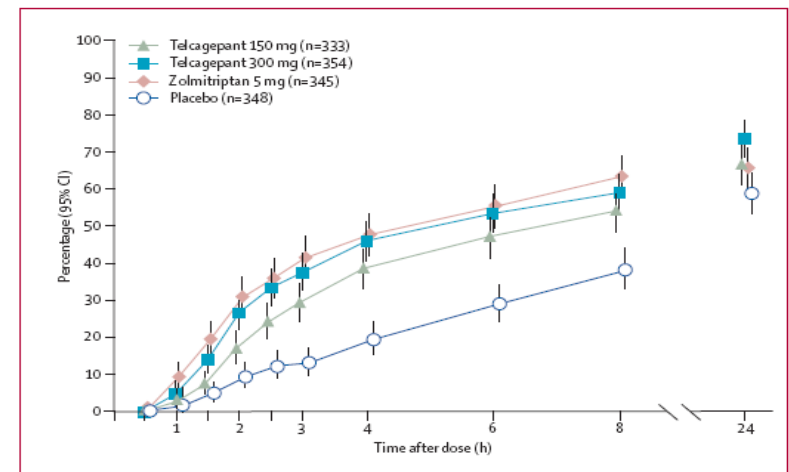


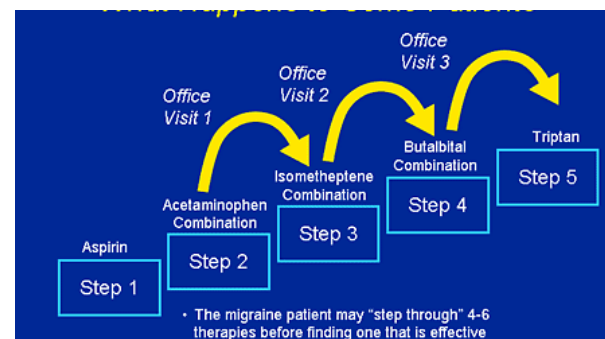
Figure 2: Observed percentage of patients reporting pain freedom up to 24 h after dosing. Data were calculated with a last-observation-carried-forward approach to impute missing values, with the proviso that missing baseline values were not imputed. Significant ($p \leq 0.05$) differences versus placebo were seen from 1 h for telcagepant 300 mg and zolmitriptan 5 mg, and from 1.5 h for telcagepant 150 mg. Data after 2 h include patients who took an optional second dose or rescue drugs.

Rohamkezelés: Rimegepant

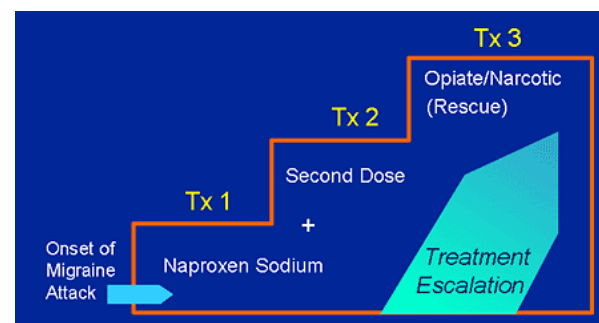
- Az első, hazánkban is kapható kis molekulású CGRP receptor antagonist
- Roham-, és profilaktikus kezelésre is törzskönyvezték
- **Rohamkezelés:**
 - 2 órás fájdalommentesség: rimegepant 20-21% vs placebo 11-12%; $p < 0.001$
 - MBS: rimegepant 35-38% vs placebo 25-27%; $p < 0.001$
- **Olyan betegek körében, akik korábban 2 triptánra nem reagáltak:**
 - 2 órás fájdalommentesség: rimegepant 20% vs placebo 10%; $p = 0.013$
 - MBS: rimegepant 43% vs placebo 22%; $p < 0.001$
- **Mellékhatások** általában ritkák és enyhék:
 - Nausea 2%
 - Húgyúti fertőzés 1%
 - Nasopharyngitis (chr. adásnál 3%)
 - Hazánkban leggyakoribb „mellékhatás”: pénztárcára

A rohamkezelés stratégiái

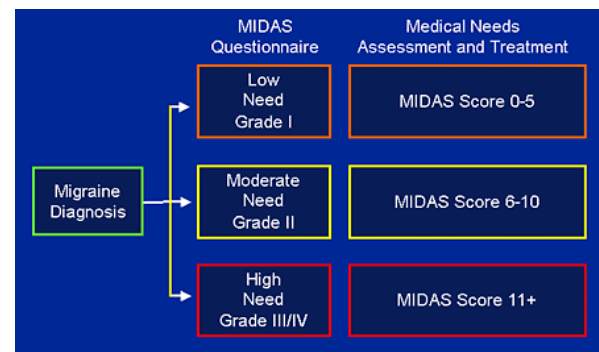
- Lépcsőzetes kezelés rohamok között
 - 1: NSAID
 - 2: komb.NSAID
 - 3: ergot
 - 4: triptan



- Lépcsőzetes kezelés adott rohamon belül

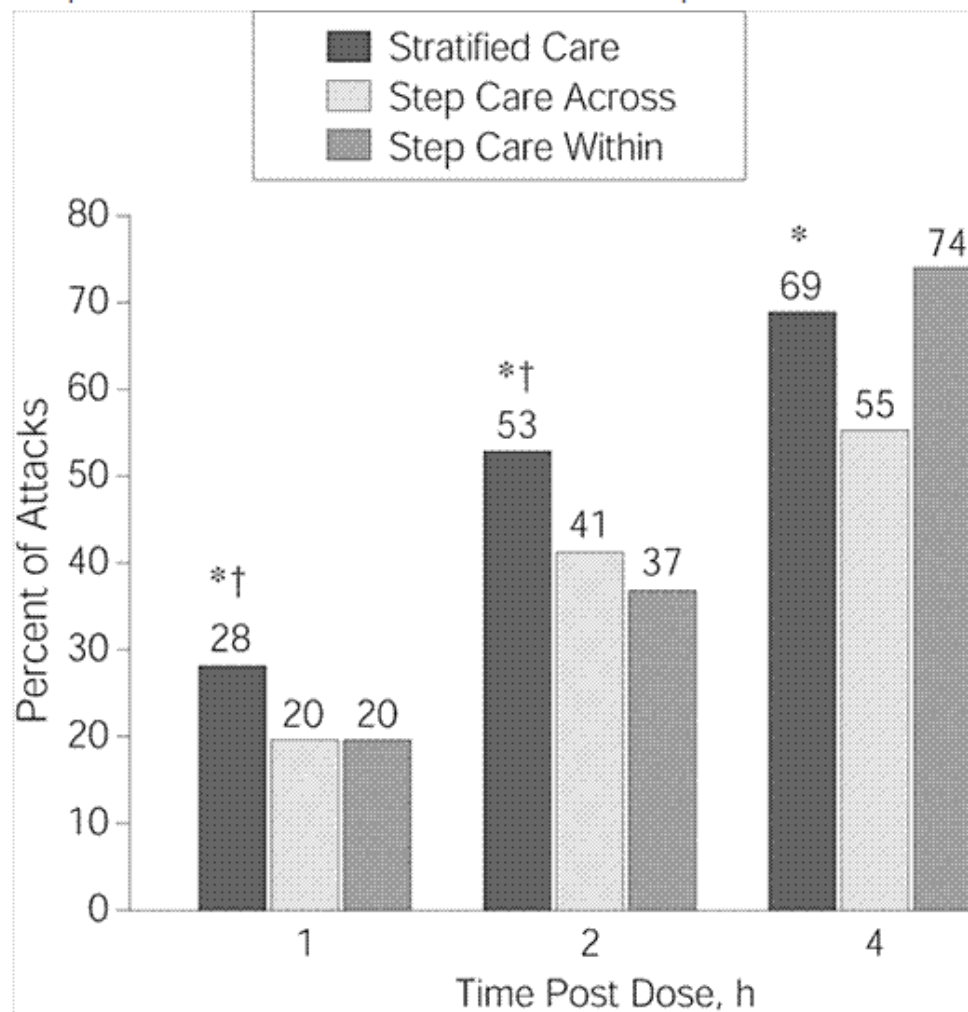


- Stratifikált kezelés
 - a korlátozottság mértéke alapján döntünk a kezelésről



Stratifikált vs lépcsőzetes kezelés

Figure 2. Stratified Care vs Step Care Across Attacks and Within Attacks for up to 6 Attacks



Headache response at 1, 2, and 4 hours: statistically significantly more attacks in the stratified care treatment group had a 1-, 2-, and 4-hour headache response compared with the step care across attacks treatment group. Statistically significantly more attacks in the stratified care treatment group showed a 1- and 2-hour headache response compared with the step care within attacks group. This difference was not main-

Milyen migrénre mit?

Per os készítmények

- Új keletű migrén / kezdődő vagy enyhe migrénroham:
 - Paracetamol 1000 mg
 - Metamizol 1000 mg
 - ASA 1000 mg
 - Diclofenac 50-100 mg
 - Ibuprofen 400-600 mg
- Anamnesis alapján a fentiekre refrakter migrén:
 - Diclofenac epolamin 50 mg
 - Metamizol + Coffein + Drotaverin fix kombináció
- Anamnesis alapján a fentiekre refrakter migrén:
 - Eletriptan 40 mg
 - Rizatriptan 10 mg
 - Sumatriptan 50-100 mg (neurológus által felállított migrén dg esetén)
 - Rimegepant

Milyen migrénre mit?

- Migrénroham és hányinger:
 - Per os rohamoldó + per os 10 mg domperidon v. 10 mg metoclopramid
 - 6 mg sumatriptan inj. sc.
 - „Antimigrén” kúp (indometacin, coffein, paracetamol, diazepam)
- Elhúzódó, vagy rendszeresen rekuráló roham:
 - Eletriptan, rimegepant, vagy sumatriptan+naproxen fix kombináció
- Már észleléskor erős migrénroham (hányingerrel v. anélkül):
 - 6 mg sumatriptan inj. sc.
 - „Antimigrén” kúp (indometacin, coffein, paracetamol, diazepam)
- A rendelőben parenteralisan:
 - 1000 mg MgSO₄ infusio
 - Erős roham + hányás esetén: fájdalomcsillapító + metoclopramid
 - Parenteralis metamizol + drotaverin: ???
- Terhesség esetén:
 - Paracetamol 1000 mg per os vagy per rectum
 - Triptánkészítmények (haszon/kockázat mérlegelése!)

Fájdalmcsillapító-túlhasználathoz társuló fejfájás

- Diagnosztikus kritériumai:
 - Havonta több mint 15 napon fejfájás olyan betegnél, akinek korábban más típusú (önálló) fejfájása volt
 - Rendszeres rohamgyógyszer-túlhasználat több mint 3 hónapon át
 - ergotamin, triptán, opiát, kombinált analgetikum: > 10 nap/hó
 - egyszerű analgetikum: > 15 nap/hó
- (tehát nem feltétel a mindennapos gyógyszerbevétel)
- A fejfájást más ICHD-3 diagnózis nem magyarázza jobban



Fájdalmcsillapító-túlhasználathoz társuló fejfájás

- Elterjedtsége: A lakosság 1-2%-át érinti
- Rizikótényezők: depresszió, szorongás, túlsúly, dohányzás, alkoholizmus
- Kezelése:
 - gyógyszermegvonás (fokozatosság!)
 - „rebound fejfájás” kezelése: új hatástani csoportból!
 - profilaxis: valproát, amitriptilin, topiramát, botox
 - pszichoterápia, életmódrendezés
- Prognózis: hosszabb távon a relapsus esélye akár 40% is lehet
- Könnyebb megelőzni, mint hosszú távon kezelni!!!



Migrén: preventív kezelés

- Ha a betegnek több mint 2 rohama van havonta
- Ha ennél kevesebb, de elhúzódó (>3 nap) vagy nem kezelhető roham
- A rohamfrekvenciát csökkenti
- A rohamgyógyszerek hatását fokozhatja
- Időtartam: 2-9 hónap
- A kezelés végén fokozatosan leépítve
- megfelelő dózisban
- megfelelő ideig
- fokozatosan emelve, fokozatosan csökkentve
- fejfájásnaplár vezetésével ellenőrizve a hatást



Fejfájás napló

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
Fájdalom erőssége *																															
Fájdalom jellege**																															
Hányinger																															
Hányás																															
Fényérzékenység																															
Hangérzékenység																															
Mozgásra romlik a fájdalom?																															
Bevett gyógyszer neve, adagja ***																															
Bevett gyógyszer hatása ****																															
Gyógyszerbevitel után hány órával szűnt meg a fejfájás?																															

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
Fájdalom erőssége *																															
Fájdalom jellege**																															
Hányinger																															
Hányás																															
Fényérzékenység																															
Hangérzékenység																															
Mozgásra romlik a fájdalom?																															
Bevett gyógyszer neve, adagja ***																															
Bevett gyógyszer hatása ****																															
Gyógyszerbevitel után hány órával szűnt meg a fejfájás?																															

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
Fájdalom erőssége *																															
Fájdalom jellege**																															
Hányinger																															
Hányás																															
Fényérzékenység																															
Hangérzékenység																															
Mozgásra romlik a fájdalom?																															
Bevett gyógyszer neve, adagja ***																															
Bevett gyógyszer hatása ****																															
Gyógyszerbevitel után hány órával szűnt meg a fejfájás?																															

* 1=enyhe (munkát nem zavarja); 2=közepes (munkát zavarja); 3=erős (munkát gátolja)

** N=nyomó; G=görcsös; L=lüktető; H=hasító; F=feszítő; E=egyéb

*** pl. 2 FI= 2 Flector, 1 Ci= 1 Cinie stb. A teljes napi adag jelölendő, szükség esetén a hátlapon részletezhető.

**** M=megszüntette; C=csökkentette; N=nem hatott

© Dr. Ertsey Csaba, 2008

A migrén preventív kezelése

Lehetőségek

Hagyományos készítmények

- Más kórképekre fejlesztették
- Mellékhatások
- Adagolás nehézségei
- Evidencia döntően a CM/HFEM kategóriák bevezetése előttől



Onabotulinumtoxin A

- Csak CM-ben hatékony
- Speciális protokoll szerint
- Problémák: hozzáférés. költség

Anti-CGRP készítmények

- Célzottan migrénre kifejlesztett
- Hatékonyak: EM, HFEM, CM
- Problémák: hozzáférés, költség

A migrén evidenciákon alapuló preventív kezelése

Eviden- cia	Kémiai név	Napi dózis	Mellékhatások
A	Propranolol	40-240 mg	csökkent energia, fáradtság, posturalis panaszok, hangulatzavar, CAVE: asthma
A	Metoprolol	50-200 mg	mint propranolol
A	Flunarizin	5-10 mg	álmosság, hízás, depressio, parkinsonismus
A	Valproát	500-1800 mg	álmosság, hízás, tremor, hajhullás, magzatkárosodás, máj-, és vérképzési problémák
A	Topiramát	25-100 mg	fogyás, zsibbadás, kognitív zavarok, hangulatzavar, vesekő, CAVE: glaukoma
B	Amitriptilin	50-150 mg	álmosság, hízás, obstipatio, bradycardia, vizelési nehézség (prostata)
B	Venlafaxin	75-150 mg	álmosság, vizelési nehézség, ritmuszavarok
B	Bisoprolol	5-10 mg	mint propranolol

A migrén evidenciákon alapuló preventív kezelése

Eviden- cia	Kémiai név	Napi dózis	Mellékhatás
C	Lisinopril	10-20 mg	posturalis panaszok, köhögés
C	Candesartan	2-16 mg	posturalis panaszok, szédülés, mellkasi fájdalom
C	Gabapentin	900-1500 mg	álmosság, ügyetlenség, nyugtalanság, hangulat-ingadozás
C	Magnézium	600 mg	hasmenés, gyengeség, szédülés
C	Riboflavin	400 mg	sárga vizelet; hasmenés
C	Coenzym Q	300 mg	étvágytalanság, hányinger, hasmenés, insomnia
C	Methysergid	1-4 mg	retroperitonealis fibrosis, billentyűhibák

NINCS IGAZOLT HATÁSUK MIGRÉN PROFILAXISBAN

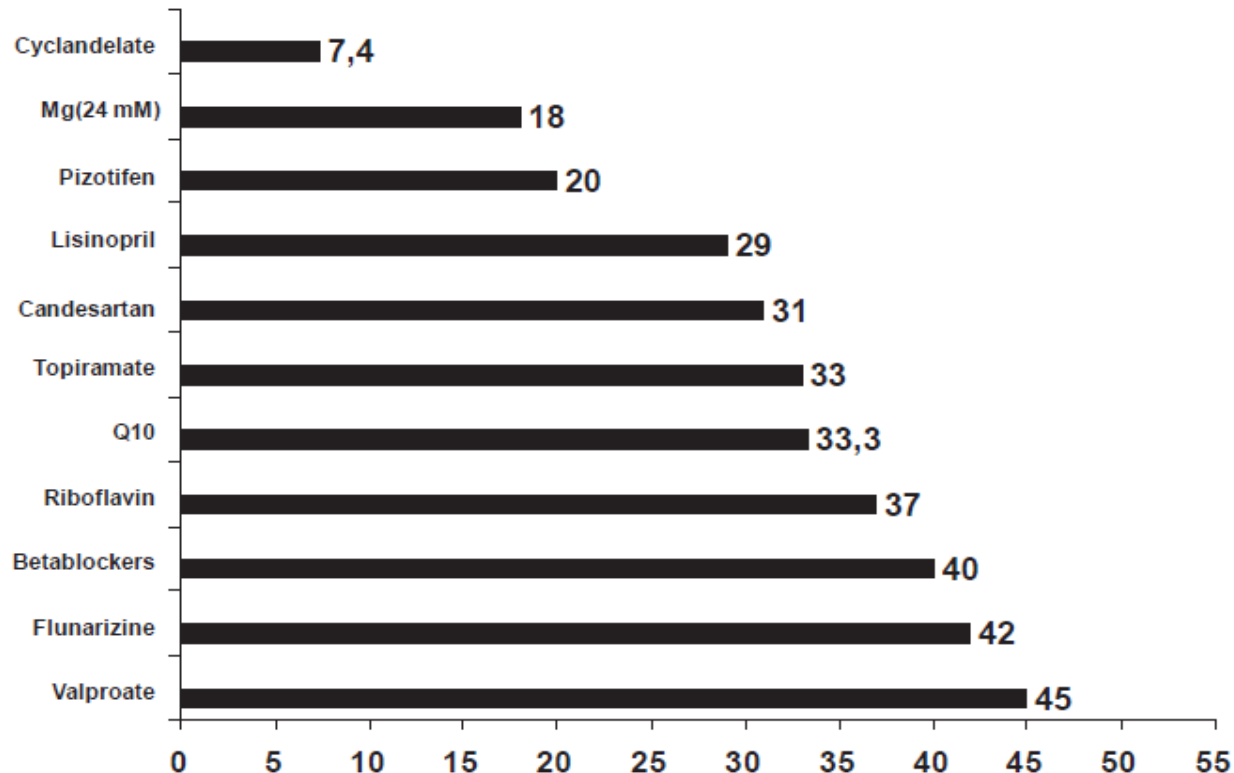
SSRI készítmények

fluoxetin

clonidin

nimodipin

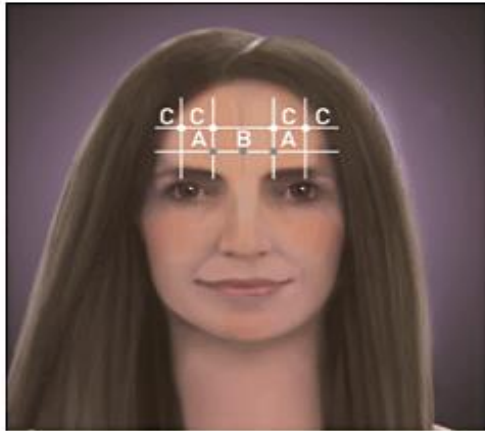
„Hagyományos” migrén-profilaktikumok: terápiás nyereség



Ezek a vizsgálatok **nem specifikált migrénese**k részvételével zajlottak, voltak **köztük epizodikus és krónikus migrénes betegek** is!

Krónikus migrén kezelése onabotulinumtoxinnal:

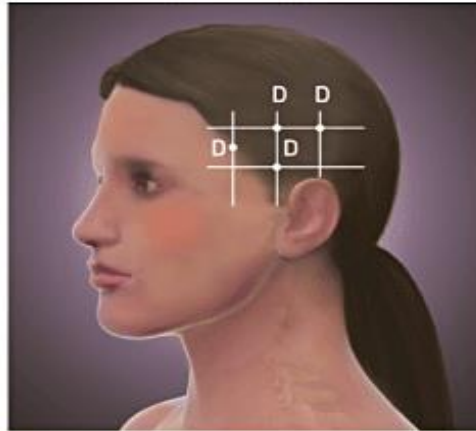
Phase III REsearch Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy



A. Corrugator
5 U each side

B. Procerus
5 U (one site)

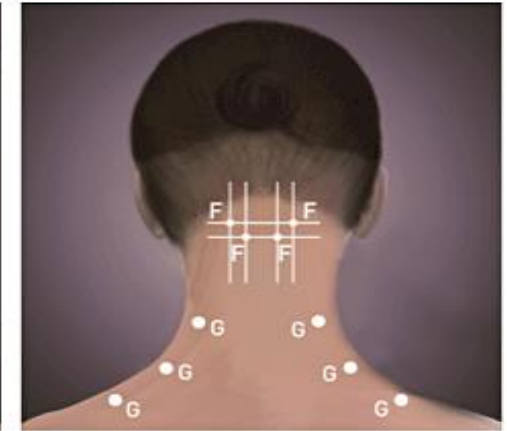
C. Frontalis
10 U each side



D. Temporalis
20 U each side



E. Occipitalis
15 U each side

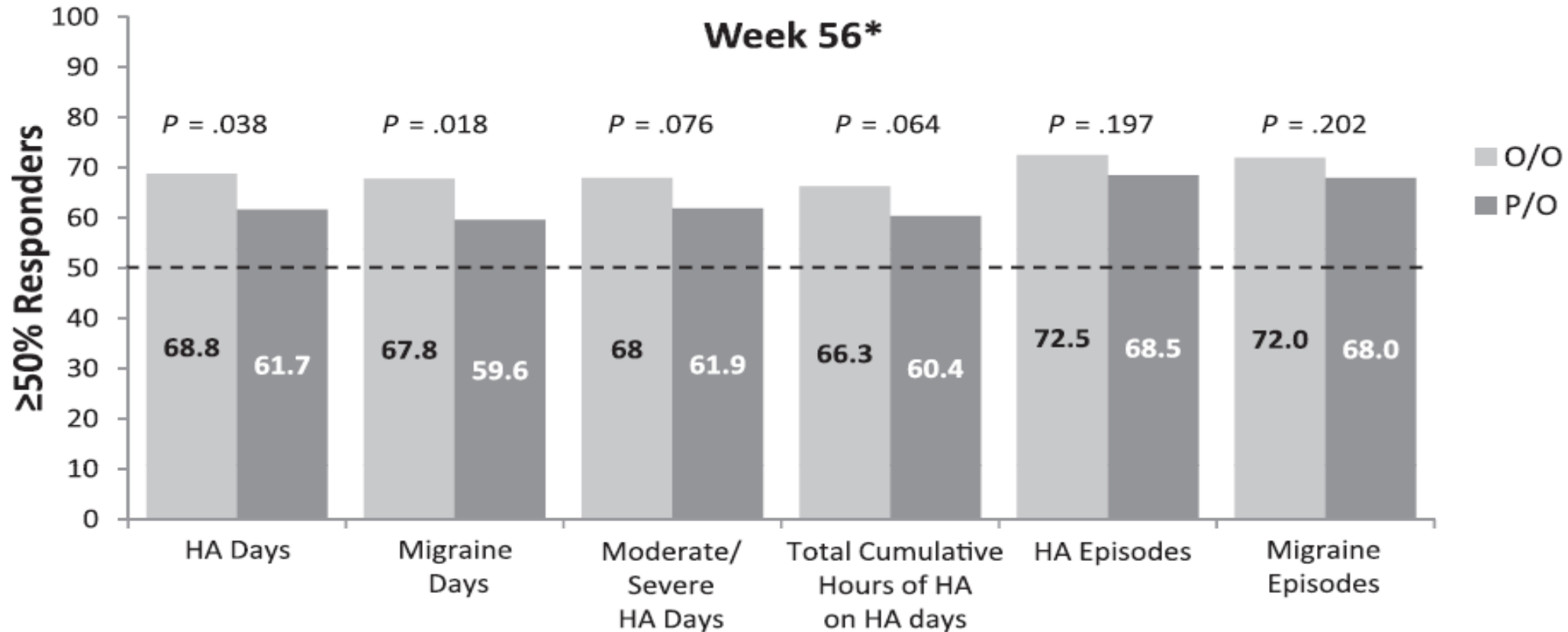


F. Cervical paraspinal
10 U each side

G. Trapezius
15 U each side

PREEMPT 1+2 összesített adatok 56 hét után

B



A migrén preventív kezelése: Adherencia

Krónikus migrén: Három gyógyszercsoport adherencia-mutatói (USA)

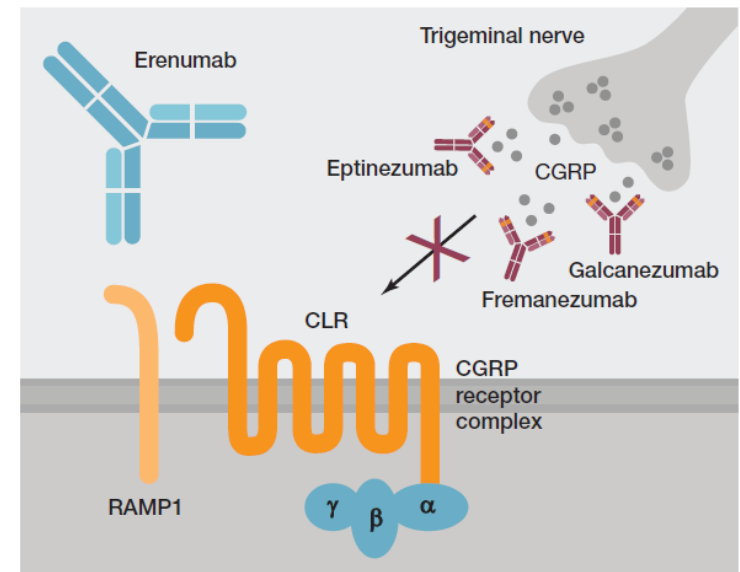


Adherencia: topiramát > valproát $\approx$ amitriptilin $\approx$ gabapentin

Hepp Zs et al, Cephalalgia, 2015

Migrén preventív kezelése: A CGRP útvonalat célzó antitestek

- A CGRP receptor ellen: erenumab
- A CGRP (mint ligand) ellen: eptinezumab, fremanezumab, galcanezumab
- Injektálható készítmények, 1 (3) havi adagolás
- Vizsgálatok: EM, CM, MOH, ill. nehezen kezelhető M esetén is hatékonyak
- Hatékonyságukat metaanalízisek is igazolták

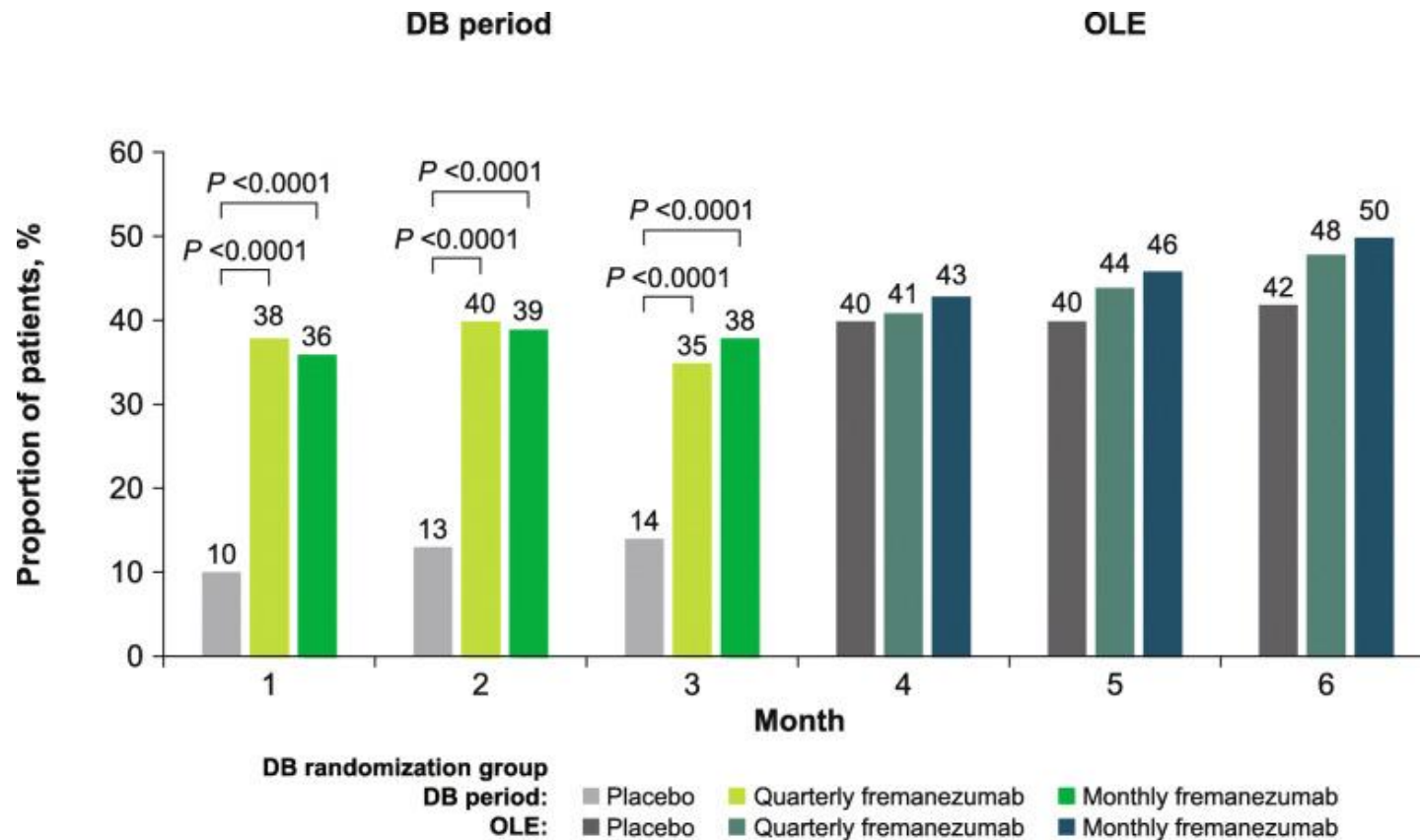


CGRP útvonalat célzó antitestek: biztonságosság

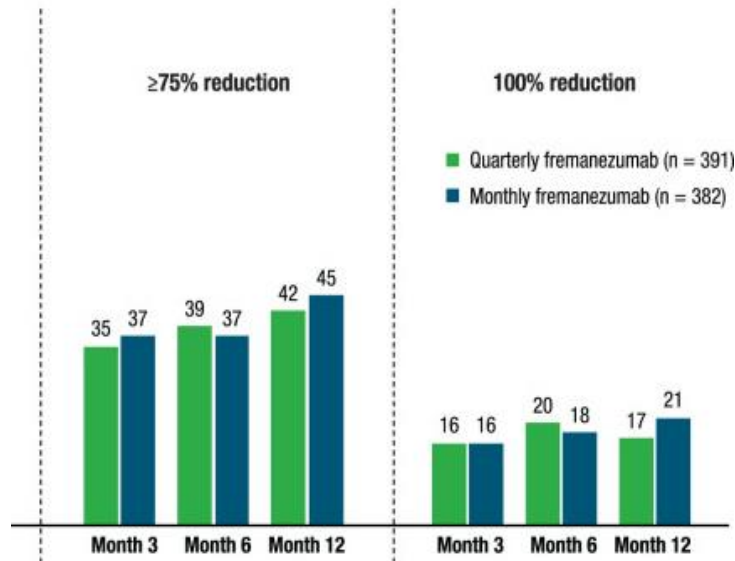
- Féléletidejük 27-31 nap közötti – havi egyszeri adagolás elegendő (fremanezumab: 1 / 3 hó, eptinezumab: 3 hó)
- Katabolizmusuk során aminosavakra bomlanak: kicsiny a gyógyszer-interakciók veszélye
- Nem a májban metabolizálódnak
- Nem okoztak májenzim-emelkedést
- Nem okoztak cardiovascularis mellékhatást (!)

A fremanezumab hatékonysága nehezen kezelhető migréneselek körében: FOCUS study

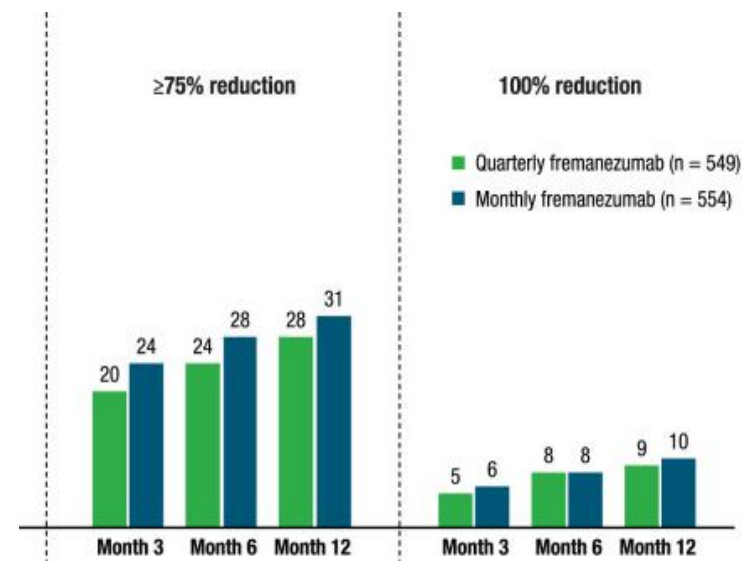
A legalább 50%-os javulást elérők aránya az egyes hónapokban



A fremanezumab hatékonysága nehezen kezelhető migréneselek körében: HALO LTS



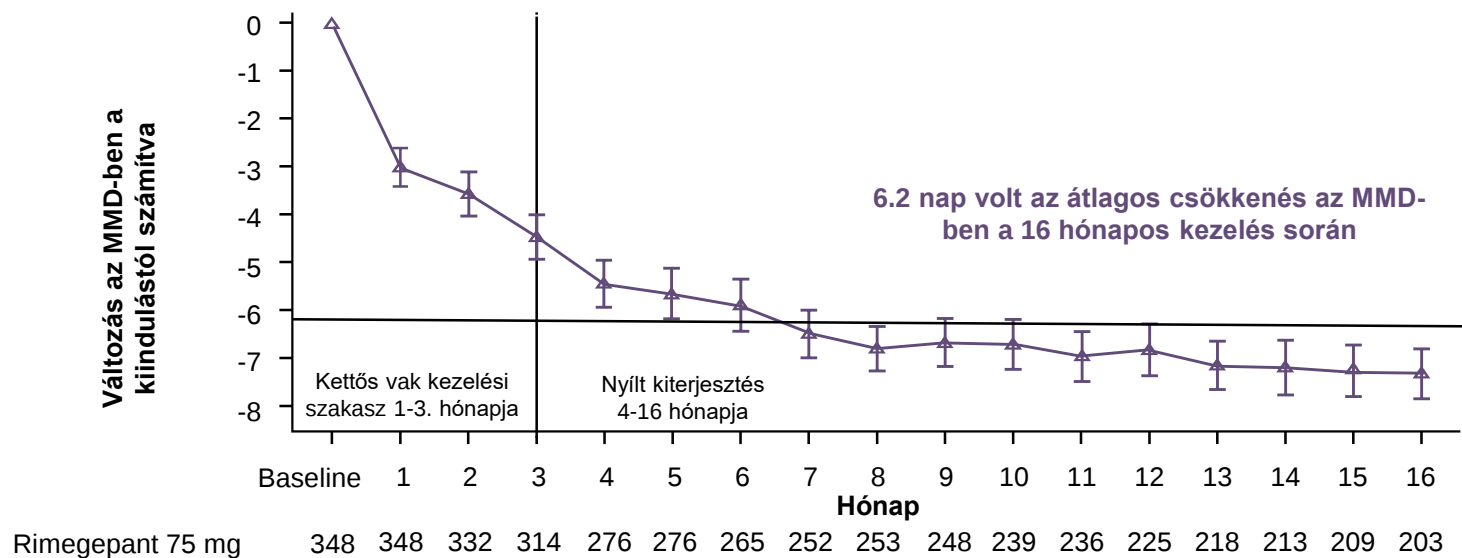
Epizodikus migrén



Krónikus migrén

Rimegepant: placebo-kontrollált + nyílt elrendezésű kiterjesztett szakasz

Változás az átlag MMD-ben a 16 hónapos kezelés során*



MMD: a migrénes napok száma havonta

*A nyílt elrendezésű kiterjesztett szakaszban max. egy éven át másnaponta 75 mg rimegepantot szedtek preventív célzattal, és rohamkezelésként is alkalmazhatták azokon a napokon, amikor nem volt rimegepant-bevétel előírányozva¹

Rimegepant alkalmazási előírás https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vydura-epar-product-information_hu.pdf

CHALLENGE-MIG vizsgálat (rimegepant vs galcanezumab)

Elsődleges végpont: hatékonyság

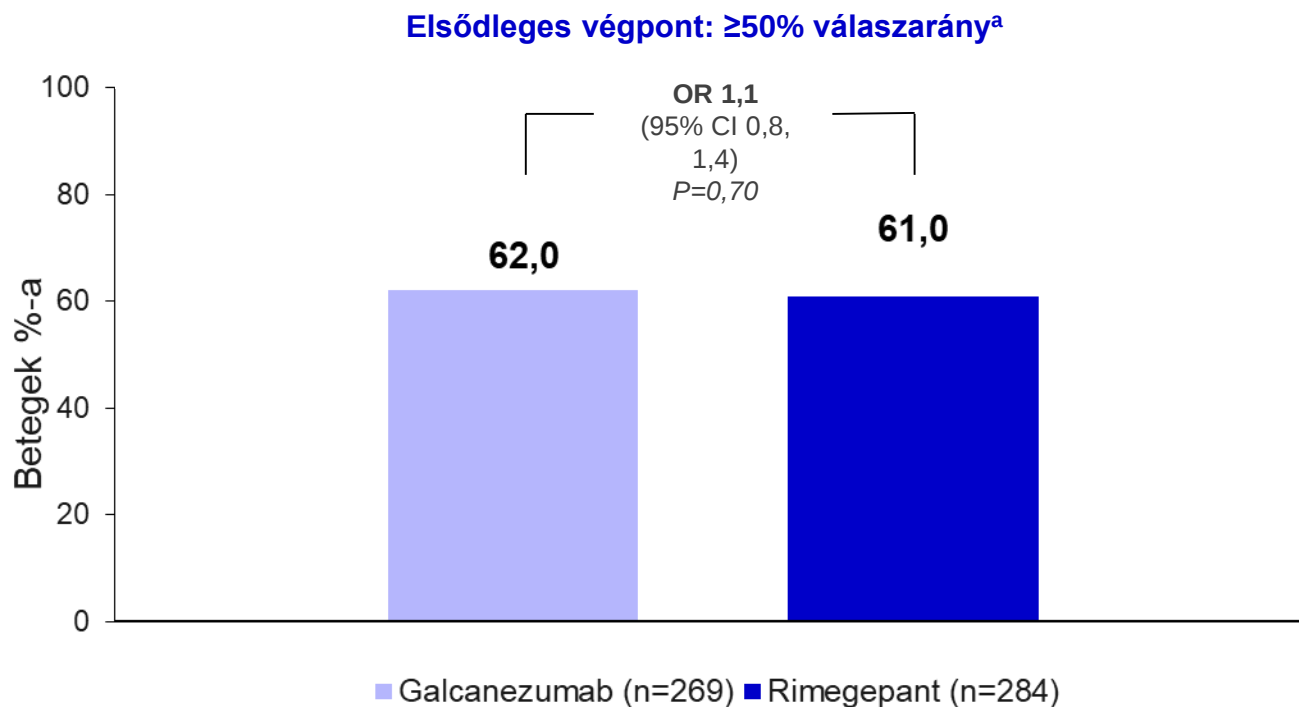
A galcanezumab nem volt hatékonyabb a rimegepantnál

CHALLENGE-MIG

A legalább 50%-os MMD csökkenést elérő résztvevők aránya ($\geq 50\%$ válaszarány) a 3 hónapos kettős-vak fázis végéig:

- 62,0% a galcanezumab csoportban
- 61,0% a rimegepant csoportban

Nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a csoportok között; kockázati arány 1,1 (95% CI 0,8-1,4; $P=0,70$).



NB: A 305-ös vizsgálatban a rimegepant karon 49% volt.

Anti-CGRP terápia ma

- MAB-ok: igazolt hatás a migrén különböző altípusaiban:
 - EM
 - CM
 - CM + FTTF
 - nehezen kezelhető M
- Rimegepant: igazolt hatás migrén prevencióban és rohamkezelésben
- Atogepant: igazolt hatás migrén prevencióban
- MAB vs. hagyományos preventív terápia:
 - erenumab vs. topiramát: jobb adherencia, jobb hatékonyság, jobb tolerálhatóság
- Real world vizsgálatok: több adat mellékhatásokról
 - Raynaud-jelenség
 - erenumab: obstipatio, HT
 - két ízben észleltek myocardialis infarctust, egy ízben agyi infarctust, többszörös kockázati tényezők mellett

Paradigmaváltás a migrén preventív kezelésében (európai ajánlások)

- 2000-es évek elejétől: bétablokkolók, valproát, flunarizin, topiramát, TCA
- 2010-től: onabotulinumtoxin CM kezelésére (PREEMPT)
- 2014: első anti-CGRP MAB
- 2019: EHF: az anti-CGRP MAB-okat akkor ajánlják, ha legalább 2 preventív kezelés eredménytelen volt
- 2022 június: EHF: az anti-CGRP MAB-okat **első vonalbeli** kezelésként ajánlják

- Evers et al, Eur J Neurol 2009 Sep;16(9):968-81
- Bendtsen et al, JHP, 2018;19:91
- Sacco et al, JHP, 2019;20:6
- Sacco et al, JHP, 2022;23:67



TENSION TYPE HEADACHE

Tenziós fejfájás



Ez a leggyakoribb fejfájástípus

Élettartam-prevalencia: 80-85%

Altípusai és élettartam-prevalenciájuk:

2.1 Ritka epizodikus TF (havonta 1 napnál kevesebb ff.): 43%

2.2 Gyakori epizodikus TF (havonta 1-14 napon jelentkező ff.): 37%

2.3 Krónikus TF (havonta legalább 15 napon jelentkező ff.): 5%

Lyngberg et al, Eur J Epidemiol. 2005;20(3):243-9.

Tenziós fejfájás: kritériumok

A. $n > 10$

D.    / 

B.  30 min < ff < 7 nap

C. + / ++



} 2/4

E.

**Más ICHD-3 diagnózis nem
magyarázza jobban a
tüneteket**

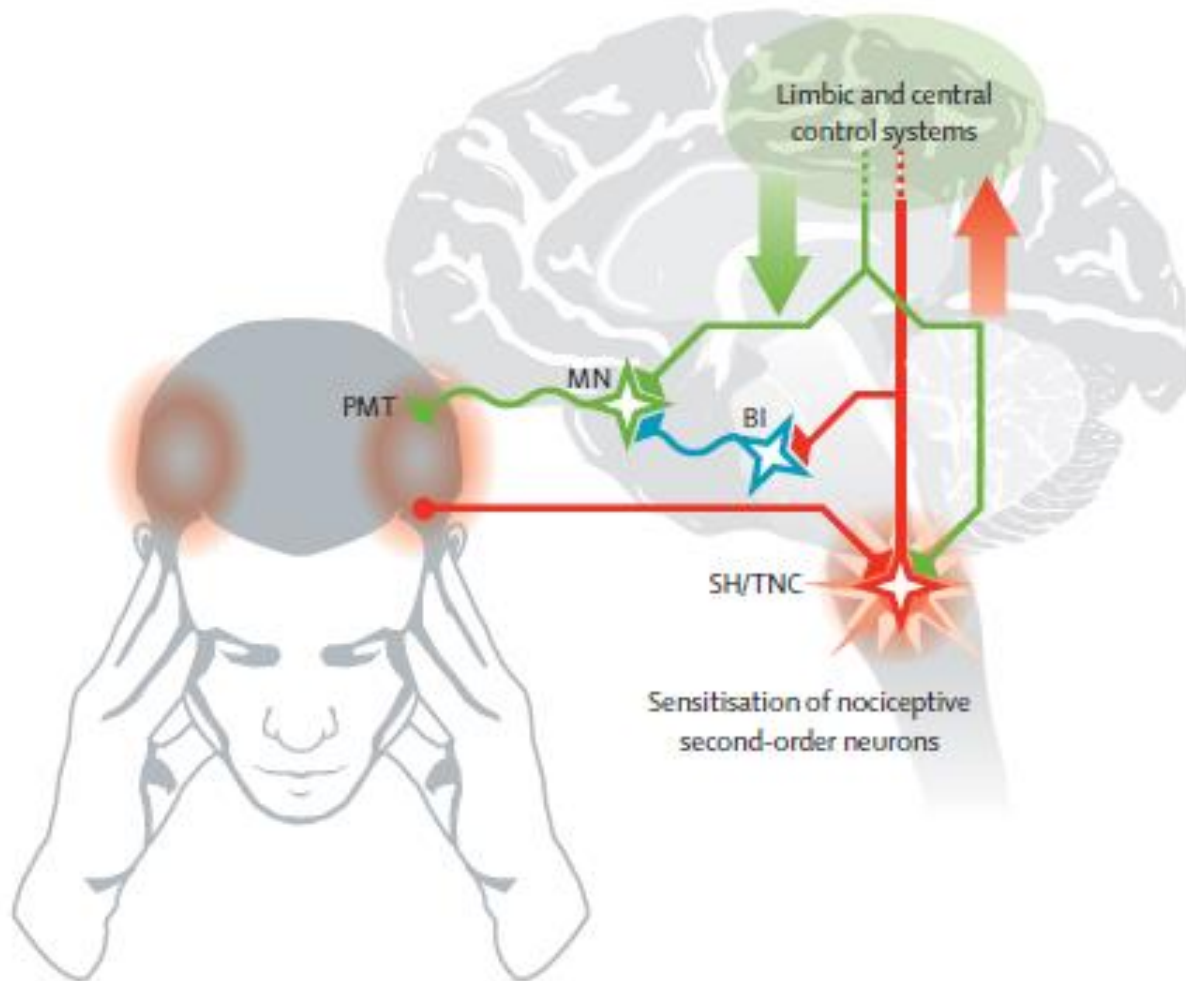


Krónikus tenziós fejfájás

- a populáció 2-3%-át érinti
- jelentősen rontja az életminőséget
- komorbiditás: szorongásos-depresszív zavar
 analgetikum-túlfogyasztás
- kezelése nehéz



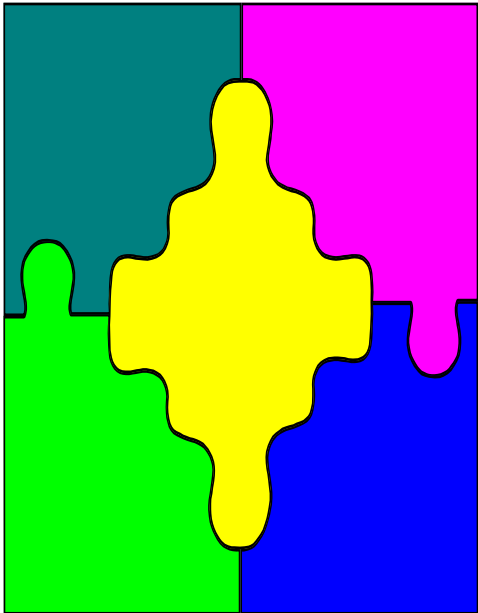
Tenziós fejfájás: pathomechanizmus



- stress, izomfeszülés (testtartás!)
- megnövekvő myofascialis input
- periferiás sensitizáció (végkészülékek, trigeminus ggl.)
- centralis sensitizáció (nu. caudalis n. trigemini)
- fájdalomkontroll rendszer működészavara
- collaterális motoros aktiválódás



Tenziós fejfájás: kezelési elvek



Rohamkezelés:	analgeticum NSAID + sz.e. antiemeticum, coffein
Megelőző kezelés:	tricyclicus AD SSRI topiramát
Komplex kezelés:	gyógyszeres kezelés psychotherapia relaxatio physiotherapia (NEM massage!)



Cluster fejfájás: jellemzők

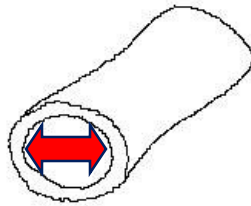
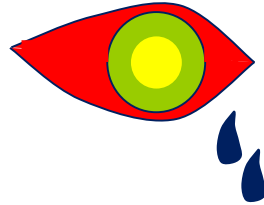


V/1

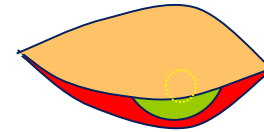
15-180 perc

+++

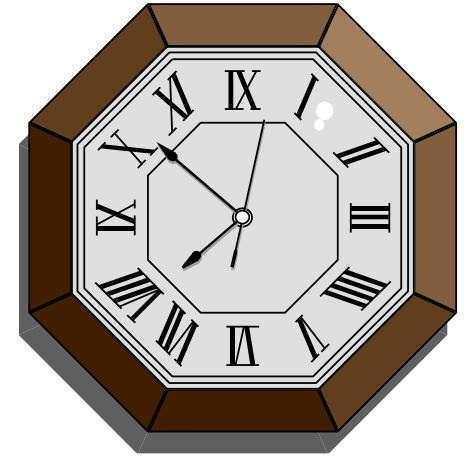
napi 0.5 - 8 x



parasympathicus ↑



sympathicus ↓



hypothalamus

min. 1 autonom tünet

Cluster fejfájás: kísérőtünetek

Cranialis autonóm (ipsilateralis)	paraszimpatikus	könnyezés	83,12%
		conjunctivabelövelltség	67,14%
		orrfolyás	55,84%
		orrdugulás	43,24%
		kipirulás	29,58%
	szimpatikus	szemhéjoedema	12,12%
		ptosis	47,89%
		myosis	7,4%
		Horner-szindróma	0%
	Szisztémás autonóm	„migrénes” kísérőtünetek	
		nausea	41,33%
		vomitus	18,42%
		fotofóbia	68,42%
		fonofóbia	57,89%
		osmophobia	19,18%
Neurológiai góctünet	egyéb	nyugtalanság	82,54%
		elsápadás	16,44%
		polyuria	4,41%
	fokozott verejtékezés	homlokizzadás	28,33%
		arcizzadás	32,79%
		azonos oldali kéz gyengesége	1,52%

78 CH beteg, prospektív adatgyűjtés (Ertsey et al, Ideggyógyászati Szemle, 2012)

A cluster fejfájás rohamkezelése

Készítmény	Hatékonyság (betegek %-ában)
oxigén (10-14 l/min, 10 perc)	70%
sumatriptan 6 mg sc. inj.	95%
ergotamin 1 mg per rectum	???
indomethacin 100 mg per rectum.	???
parenteralis NSAID	???
per os NSAID	???
per os acetamin	???

A cluster fejfájás rohamkezelése:

Oxigén felírása

Két vény, normál támogatás

Neurológus szakorvos rendelheti

DG: G4400 (Halmazott fejfájás)

Jegyzet: ☒ HM ☐ Koz-
gyógy ☐ Üzem-
baleset ☐ EU
rend ☐ EU
ter. köz ☐ Teljes
ár ☐ Nem
helyette-
síthető

Rp.

OXIGÉNPALACK ÉS REDUKTOR
20 liter
Conf. Orig. No. I. (unam)
D.S. Oxigénkezeléshez

Jegyzet: ☒ HM ☐ Koz-
gyógy ☐ Üzem-
baleset ☐ EU
rend ☐ EU
ter. köz ☐ Teljes
ár ☐ Nem
helyette-
síthető

Rp.

OXIGÉN túlnyomásos orvosi gáz
20 liter/200 bar
Conf. Orig. No. I. (unam)
D.S. 15 liter/perc 10 percen át

A cluster fejfájás kezelése

Rohamkezelés:	oxigén (10 l/min, 10 perc)	70%
	sumatriptan 6 mg sc. inj.	95%
	ergotamin 1 mg per rectum	???
	indomethacin supp.	???
	parenteralis NSAID	???

Megelőző kezelés: verapamil (360-720 mg/die)
valproat (600-1500 mg)
methysergid
lithium (chr. forma)
~~carbamazepin~~ !!!

Átmeneti profilaxis: steroid
n. occipitalis infiltratio

Trigeminális autonóm cephalalgiák (TAC-ok)

Elnevezés	Roham időtartama (perc)
Cluster fejfájás	15-180
Paroxysmalis hemicrania	2-30
SUNCT szindróma (Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks)	0,02-10
Hemicrania continua	> 3 hónap
Valószínű trigeminalis autonóm cephalalgia	A fenti kórképekre vonatkozó időtartam

Köszönöm a figyelmet!



Email: csaba.ertsey@gmail.com Honlap: <https://dr-ertsey.hu>