

Migren 3

Migren: Klinik Yönetime Bütüncül Yaklaşımlar ve Yeni Tedaviler

Messoud Ashina, Dawn C Buse, Hâkan Ashina, Patricia Pozo-Rosich, Mario F P Peres, Mi Ji Lee, Gisela M Terwindt, Rashmi Halker Singh, Cristina Tassorelli, Thien Phu Do, Dimos D Mitsikostas, David W Dodick

Published Online

Mart 25, 2021 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32342-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32342-4)

Bu yayın, migren konulu üç makaleden oluşan Serinin üçüncü makalesidir

Danimarka Başağrısı Merkezi, Nöroloji Departmanı, Rigshospitalet Glostrup, Sağlık ve Tıp Bilimleri Fakültesi, Kopenhag Üniversitesi, Kopenhag, Danimarka (Prof M Ashina DMSc, H Ashina MD, T P Do MD); Danimarka Başağrısı Bozuklukları Bilgi Merkezi, Glostrup, Danimarka (Prof M Ashina); Mesleki Eğitim Enstitüsü Sinir Hastalıkları Departmanı, IM Sechenov Birinci Moskova Eyaleti Tıp Üniversitesi, Moskova, Rusya (Prof M Ashina); Nöroloji Departmanı, Azerbaycan Tıp Üniversitesi, Bakü, Azerbaycan (Prof M Ashina); Nöroloji Departmanı, Albert Einstein Tıp Okulu, Bronx, NY, ABD (Prof D C Buse PhD); Başağrısı Birimi, Nöroloji Departmanı, Vall d'Hebron Üniversitesi Hastanesi, Barselona, İspanya (P Pozo-Rosich MD); Başağrısı Araştırma Grubu, Vall d'Hebron Araştırma Enstitüsü, Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barselona, İspanya (P Pozo-Rosich); Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, Brazil (Prof M F P Peres MD); Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, São Paulo, Brazil (Prof M F P Peres); Nöroloji Departmanı, Samsung Tıp Merkezi, Sungkyunkwan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Seul, Kore (M J Lee MD); Nöroloji Departmanı, Leiden Üniversitesi Tıp Merkezi, Leiden, Hollanda (Prof G M Terwindt MD); Nöroloji Departmanı, Mayo Klinik, Scottsdale, AZ, ABD (R Halker Singh MD, Prof D W Dodick MD); Beyin ve Davranış Bilimleri Departmanı, Pavia Üniversitesi, Pavia, İtalya (Prof C Tassorelli MD); Başağrısı Bilim Merkezi, Araştırma, Hospitalizasyon ve Sağlık Enstitüsü, Mondino Vakfı, Pavia, İtalya (Prof C Tassorelli); First Nöroloji Departmanı, Tıp Fakültesi, Atina Ulusal Kapodistriyan Üniversitesi, Atina, Yunanistan (Prof D Mitsikostas MD)

Yazışma adresi: Prof Messoud Ashina, Danish Headache Center, Department of Neurology, Rigshospitalet Glostrup, University of Copenhagen, DK-2600 Glostrup, Denmark

ashina@dadlnet.dk

Araştırma stratejisi ve seçim kriterleri

Orijinal araştırma makalelerine, sistematik taramalara ve meta-analizlere ulaşmak üzere MEDLINE (veri tabanının açıldığı günden 1 Ocak 2020 tarihine kadar) ve Embase (veri tabanının açıldığı günden 1 Ocak 2020 tarihine kadar) üzerinde arama yaptık. Bu aramalarda “akut”, “önleyici”, “tedavi”, “ilaçla tedavi”, “ilaç”, “tamamlayıcı”, “yönetim”, “bilişsel”, “terapi”, “cihaz”, “beslenme”, “uyku”, “akupunktur”, “eğitim”, “yeni”, “ekonomi” ve “yeni” terimleriyle birlikte “migren” arama terimini kullandık. Öncelikle geçtiğimiz 5 yıl içerisinde yayımlanmış olan metinleri seçmekle birlikte, daha eski, ancak yaygın olarak atıfta bulunulan itibarlı yayınları da kapsam dışında bırakmadık. Bununla birlikte, bu arama stratejisiyle tespit ettiğimiz makale referans listelerini de inceledik ve konumuzla bağlantılı olanları kapsama dâhil ettik.

Migren, dünya genelinde 1 milyardan fazla bireyi etkileyen, şiddetli yeti yitimine neden olan nörolojik bir bozukluktur.

Migren için farklı ülkelerde farklı tedavi seçenekleri sunulmaktadır. Bu seçeneklerin arasında akut, önleyici ve non-farmakolojik tedaviler sayılabilir. Bilim dünyasının migren patogenezi anlama yolunda kaydettiği önemli ilerlemeler sayesinde, mevcut tedavi araçlarının kapsamını genişleten mekanizma temelli yeni ilaç tedavileri ortaya çıkmıştır. Bu yayında, mevcut bakım standardı incelenerek, klinik yönetim yaklaşımının bilgi temelinde yürütülmesine imkân tanıyacak kapsamlı bir genel bakış sunulmaktadır. Öncelikle, akut ve önleyici migren tedavisine yönelik çeşitli farmakolojik tedavilerin etkinliği, tolerabilitesi ve güvenliği ele alınmaktadır. İkinci olarak, multidisipliner bir klinik yönetim yaklaşımında değerlendirilebilecek nöromodülasyon ve biyo-davranışsal yaklaşımlar gibi non-farmakolojik tedavilere ilişkin mevcut bilgi birikimi gözden geçirilmektedir. Üçüncü bölümde, etkin bir tedavi stratejisi için atılması gereken ilk adımın, bireysel klinik özellikler, tercihler ve ihtiyaçlar göz önünde bulundurularak kişiselleştirilmiş bir tedavi planı olduğu vurgulanmaktadır. Son olarak ise, migrenin klinik yönetiminde henüz yanıt bulmamış olan zorluklara çözümler sunabilecek mekanizma temelli yeni tedavilerin geleceği incelenmektedir.

Giriş

Çok önemli olmasına rağmen yeterince anlaşılmamış bir halk sağlığı sorunu olan migren, hem bireysel hem de toplumsal düzeyde ciddi maliyetler getirmektedir.¹ Migren, dünya genelinde 50 yaşın altındaki bireyler arasında engellilik ile geçirilen yıllara neden olan bozuklukların arasında birinci sıradadır.² Migren için kullanılmakta olan tedavilerin arasında akut ilaç tedavileri, önleyici ilaç tedavileri ve non-farmakolojik tedaviler yer almaktadır. Mevcut tedavi seçeneklerine rağmen, eksik tedavi sorunları ile birlikte, tedaviye uyum ve tedavi erişilebilirliği konusunda henüz çözüm bulmamış bazı zorluklar söz konusudur. 2018 yılında Avrupa'nın altı ülkesinden toplanan nüfusa dayalı veriler, bu zorlukların altını çizmiştir.³ Triptanlar migrenli bireylerin yalnızca %3-22'sinde, önleyici ilaç tedavileri ise kriterleri karşılayan hastaların yalnızca %2-14'ünde kullanılmaktadır. Dolayısıyla, çağdaş bakım standardının klinik uygulamada tutarlı ve etkin bir şekilde uygulamaya alınması için bazı iyileştirmelere gidilmesi gerekmektedir. Bu makale Serisinde, hasta bakımının en iyi şekilde sunulması ve gereksiz tedavi uygulamalarının ve başarısızlıkların en aza indirilmesine yönelik mevcut kanıtlar tartışılmaktadır. Her tedavi yaklaşımı sırasıyla sunulmakta ve etkinlik, tolerabilite ve güvenlik profiline ilişkin mevcut kanıtlar gözden geçirilmektedir. Buna ek olarak, yakın zamanda (son 3 yılda) onaylanan yeni tedavilerin klinik uygulamalara nasıl aktarılacağı tartışılmaktadır.

Akut tedavi

İlaç tedavisi, migrenin akut tedavisinin temel dayanağını oluşturmaktadır (tablo 1). Uluslararası Baş ağrısı Topluluğu, randomize kontrollü denemelerde (RKD) bir tedavinin başarılı olarak kabul edilmesi için iki klinik sonuca ulaşması gerektiğini belirlemiştir. İlk sonuç, tedaviden sonraki 2 saat içerisinde ağrının geçmesi olarak tanımlanmaktadır. İkinci sonuç ise hastaya en fazla rahatsızlık veren migren belirtisinin (örn. bulantı, kusma, fotofobi veya fonofobi) ortadan kalkması olarak tanımlanmaktadır.⁴ Migren tedavisinde kullanılan akut ilaçlar parasetamol, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİD) ve triptanlar olarak sayılabilirken, daha ender olmakla beraber ergot alkaloidler ve destekleyici antiemetikler de kullanılmaktadır. 2019 yılından sonra, ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) migrenin akut tedavisi için gepantlar

ve ditanlar olmak üzere iki yeni ilaç sınıfına daha onay vermiştir. Uygulama kılavuzlarında, güvenlik ve tolerabilite profilleri zayıf olduğu için, opioidlerin ve barbituratların düzenli kullanılması önerilmemektedir.^{22,23,25}

Gereksiz tedaviye maruziyetin önüne geçmek amacıyla, her bir hasta için önceki tedavilerde yaşanan başarısızlıkların ve genel baş ağrısı şiddeti, tepe şiddetine ulaşma süresi ve migrenle ilişkili belirtilerin (örn. bulantı ve kusma) şiddeti gibi bireysel migren özelliklerinin göz önünde bulundurulduğu optimal akut tedavi stratejisi (şekil 1) hazırlanmalıdır. Migrenli bireylerin önemli bir kesimi akut ilaç tedavisinden memnun olmadığı için, strateji seçimi hastanın tercihlerini de yansıtmalıdır.²⁶Bunlara ek olarak, hastaların ilaca erişimi ülkeler arasında farklılık gösterdiğinden, tedavi stratejisinin yerel kaynaklara ve erişilebilirliğe de uygun olarak hazırlanması gerekmektedir.

Basit analjezikler

Parasetamol ile NSAİD'ler migren için yaygın olarak kullanılsa da, parasetamol monoterapisi birinci basamak ilaç tedavisi olarak kabul edilmemektedir.^{27,28} Etkin NSAİD'ler ibuprofen, aspirin ve diklofenak potasyum olarak sayılabilir.^{29,30,31} Orta veya ciddi baş ağrısı şiddetindeki migren atakları sırasında, ibuprofen migrenli bireylerin %26'sında tedaviyi izleyen 2 saat içerisinde ağrı giderimi sağlamıştır; plasebo ile aynı şekilde ağrı giderimi sağlanan hastaların oranı ise %12 olmuştur.²⁹ Aynı şekilde, plasebonun ardından 2 saat içerisinde hastaların %11'inde ağrı giderimi sağlanırken, aspirin aynı etkiyi bireylerin %24'ünde sağlamıştır.³⁰

	Kullanım şekli	Önerilen doz	Tedavi için gerekli olan sayı	EAN tavsiye düzeyi	AAN tavsiye düzeyi	Uyarılar ve kontrendikasyonlar
Analjezikler						
Parasetamol ⁴	Oral	1000 mg	12-0	Yüksek	Yüksek	Hepatik hastalık, böbrek yetmezliği
NSAİD'ler						
Aspirin ⁵	Oral	900-1000 mg	8-1	Yüksek	Yüksek	Gastrointestinal kanama, kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği
Diklofenak ⁶	Oral (çözünür)	50 mg	7-4	Yüksek	Yüksek	Gastrointestinal kanama, kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği
İbuprofen ⁷	Oral	400 veya 600 mg	400 mg için 7-2, 600 mg için 6-3	Yüksek	Yüksek	Gastrointestinal kanama, kalp yetmezliği
Triptanlar						
Almotriptan ⁸	Oral	12-5 mg	5-2	Yüksek	Yüksek	Koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, kontrolsüz hipertansiyon, periferik vasküler hastalık
Eletriptan ⁹	Oral	20, 40, veya 80 mg	20 mg için 9-9, 40 mg için 4-0,80 mg için 3-7	Yüksek	Yüksek	Koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, kontrolsüz hipertansiyon, periferik vasküler hastalık
Frovatriptan ¹⁰	Oral	2-5 mg	11-9	Yüksek	Yüksek	Koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, kontrolsüz hipertansiyon, periferik vasküler hastalık
Naratriptan ¹¹	Oral	2-5 mg	8-2	Yüksek	Yüksek	Koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, kontrolsüz hipertansiyon, periferik vasküler hastalık
Rizatriptan ¹²	Oral	10 mg	3-1	Yüksek	Yüksek	Koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, kontrolsüz hipertansiyon, periferik vasküler hastalık

Rizatriptan ¹²	Oral (dağılan)	5 veya 10 mg,	5mg için 5.0, 10mg için 3.0	Yüksek	Yüksek	Koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, kontrolsüz hipertansiyon, periferik vasküler hastalık
						(Tablo 1'in devamı sonraki sayfada)
Sumatriptan ¹³	İntranazal	20 mg	4-7	Yüksek	Yüksek	Koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, kontrolsüz hipertansiyon, periferik vasküler hastalık
Sumatriptan ¹³	Oral	50 veya 100 mg	50 mg için 6-1, 100 mg için 4-7	Yüksek	Yüksek	Koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, kontrolsüz hipertansiyon, periferik vasküler hastalık
Sumatriptan ¹³	Subkutan	6 mg	2-3	Yüksek	Yüksek	Koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, kontrolsüz hipertansiyon, periferik vasküler hastalık
Zolmitriptan ¹⁴	İntranazal	5 mg	4-6	Yüksek	Yüksek	Koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, kontrolsüz hipertansiyon, periferik vasküler hastalık
Zolmitriptan ¹⁴	Oral	2.5 veya 5 mg	2.5 mg için 5-0, 5 mg için 4-8	Yüksek	Yüksek	Koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, kontrolsüz hipertansiyon, periferik vasküler hastalık
Zolmitriptan ¹⁴	Oral (dağılan)	2.5 mg	5-2 (4-2-6-9)	Yüksek	Yüksek	Koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, kontrolsüz hipertansiyon, periferik vasküler hastalık
Gepantlar						
Rimegepant ^{*15}	Oral (dağılan)	75 mg	9-4	Derecelendirilmemiştir	Derecelendirilmemiştir	Hipersensitivite reaksiyonları, hepatik bozukluk
Ubrogepant ^{*16,17}	Oral	50 veya 100 mg	50 mg için 13-3 veya 13-6, 100 mg için 10-7	Derecelendirilmemiştir	Derecelendirilmemiştir	Güçlü CYP3A4 inhibitörleriyle birlikte kullanım
Ditanlar						
Lasmiditan ^{*18-20}	Oral	50, 100, veya 200 mg	50 mg için 13-7, 100 mg için 7-7 veya 9-9, 200 mg için 5-7 veya 5-9	Derecelendirilmemiştir	Derecelendirilmemiştir	ilaç alımını izleyen 8 saat içerisinde taşıt veya makine kullanımı, P-glikoprotein substratı olan ilaçlarla birlikte kullanım, alkolle veya santral sinir sistemini (MSS) deprese eden diğer ajanlarla birlikte kullanım
Ergot alkaloidler						
Dihidroergota min ²¹	İntranazal	0.5-2 mg	Mevcut değil		Yüksek	Koroner kalp hastalığı, periferik vasküler hastalık, kontrolsüz hipertansiyon
Akut ilaçlar, EAN ve AAN tarafından yayımlanmış olan kılavuzlara uygun olarak seçilmiştir. ^{22,23} AAN tarafından değerlendirilmiş olan her ilaca yönelik tavsiye düzeyini belirlemek için gözden geçirilmiş GRADE sistemi kullanılmıştır. AAN=Amerika Nöroloji Akademisi. EAN=Avrupa Nöroloji Akademisi. GRADE=Tavsiye Değerlendirme, Geliştirme ve Ölçme Derecelendirmesi. NSAİD'ler=non-steroidal antienflamatuvar ilaçlar. *ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından son 10 yıl içerisinde onaylanmış olan akut ilaçlar.						
Tablo 1: Yetişkinlerde migren için kullanılan belirli akut ilaçlar						

GRADE derecelendirme sistemi kanıt bilgileri için bkz. <https://www.gradeworkinggroup.org/Series>

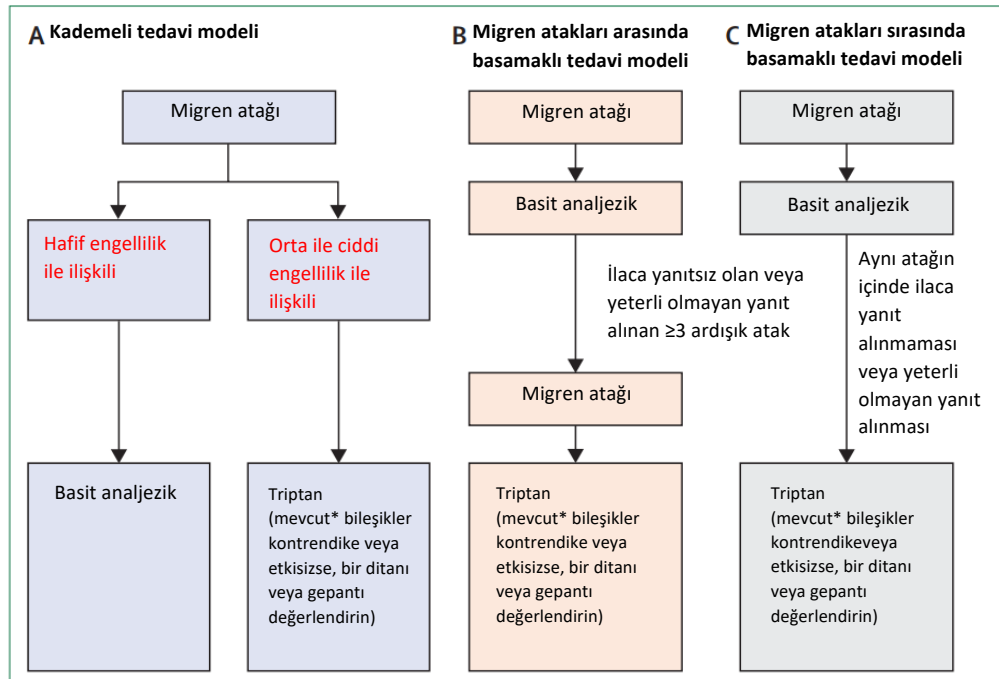
Triptanlar

Triptanlar, çeşitli formülasyonlarda olan migrene özgü ilaçlardır; dünyanın birçok ülkesinde erişilebilir olan triptan ise sumatriptandır.²⁷Triptanlar genellikle orta veya ciddi şiddette baş ağrısı atakları için kullanılsa da, ağrı şiddetinin henüz hafif olduğu durumlarda da – yani migren atağının baş ağrısı fazının

erken aşamasında da – bu ilacın verilmesi önerilmektedir. Orta veya ciddi şiddette baş ağrısının olduğu migren atakları sırasında kullanılan oral sumatriptan, migrenli bireylerin %32'sinde tedaviyi izleyen 2. saatin sonuna kadar ağrı giderimi sağlamaktadır; bu oran plasebo sonrası %11 olarak kaydedilmektedir.¹³ Mevcut çalışmalara göre, plasebo ile karşılaştırıldığında tüm oral triptanların faydalı olduğu kanıtlanmıştır.²³ Sumatriptanın subkutan verildiği hallerde migrenli bireylerin %59'unda ağrı giderimi sağlanırken, bu oran plasebonun ardından %15 olarak kaydedilmektedir.¹³ Buna karşın, oral formülasyonların daha ucuz ve daha erişilebilir olmasından dolayı subkutan sumatriptan kullanımı yaygın değildir. Yine de, ilaçtan hızlı etki alınması gereken hastalar ile uykudan uyandıktan sonra orta veya ciddi şiddette baş ağrısı atakları olanlar veya ataklarına kayda değer bulantı veya kusma belirtilerinin eşlik ettiği hastalarda oral dışı ilaç kullanım şekli tercih edilmektedir.²⁸ Bulantı veya kusma belirtilerinin olduğu olgularda, destekleyici pirokinetik antiemetiklerin kullanılması da önerilebilir.²⁸ Belirli bir triptana yanıt vermeyen hastalarda, diğer triptanlar faydalı olabilir.³² Bunlara ek olarak, sumatriptan naproksen ile birlikte kullanılarak etki sağlanabilir.³³ İlk ağrı gideriminin ardından migren nüksü %17 ila %40 aralığındadır ve bu oran, kullanılan triptan ilacının yarı ömrüne ve reseptör etkisine bağlı olarak değişir.³⁴ Tek doz triptan ile yeterli ağrı gideriminin sağlanmadığı durumlarda, klinisyenler genellikle dozun yinelenmesini önerir; oysaki mevcut kanıtlar bu yaklaşımı desteklememektedir.¹³ Triptanların yol açabildiği advers etkiler geçici parestezi, ciltte kızarma ve kalp çarpıntısı olarak sayılabilir. Daha az yaygın görülen bir advers etki olan boyunda ve göğüste baskı hissi, ender olarak ciddi kardiyovasküler olaylarla ilişkilendirilir. Aslına bakılırsa, triptan kullananlarda vasküler olay riskinin arttığını gösteren çok az kanıt bulunmaktadır.³⁵ Ancak, triptanlar vazokonstriktör olduğundan teorik risk varlığını korumaktadır; dolayısıyla, klinisyenlerin tedbirli davranması ve triptanları, koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık veya kontrolsüz hipertansiyon öyküsü olan hastalara tavsiye etmemesi önerilmektedir.²⁸

Şekil 1: Migrenin akut tedavisinin uygulanmasına yönelik tedavi stratejileri

Migrenin akut tedavisinin uygulanmasında kullanılan üç tedavi stratejisi vardır: kademeli tedavi (A), migren atakları arasında basamaklı tedavi (B) ve atakları sırasında basamaklı tedavi (C). Kademeli tedavide kullanılacak olan akut tedavi seçeneği migren ile ilişkili dizabitenin derecesine göre seçilir. Migren atakları arasında basamaklı tedavi yaklaşımında, akut ilaçlara basit bir analjezik ile başlanır. Ardışık üç atağın ardından basit analjeziğin yetersiz kaldığı görülürse, hastalara sonraki atakları için triptanla başlanmak üzere migrene özgü bir ilaç önerilir. Migren atakları sırasında basamaklı tedavi yaklaşımında ise, atağı tedavi etmek için öncelikle basit bir analjezik kullanılır. Bu ilaç yetersiz kalırsa, hastalar aynı atak içerisinde migrene özgü bir ilaç almalıdır. * Yerel uygulama kılavuzlarına bağlı olarak.



Panel 1: İlaç aşırı kullanımı başağrısı ve migren

İlaç aşırı kullanımı başağrısı bir analjeziğin veya migrene özgü ilacın (örn. triptanlar, ergotaminler) sık kullanımına bağlı olarak gelişen sekonder bir başağrısı bozukluğudur.⁴¹ İlaç aşırı kullanımı başağrısı, migren sıklığı yüksek olan bireylerde, düşük sıklıkta olan bireylere göre daha yaygındır ve epizodik migrenden kronik migrene dönüşüm açısından değiştirilebilir risk faktörüdür.^{42,43}

Uluslararası Başağrısı Topluluğu, ilaç aşırı kullanımı başağrısını aşağıdaki şekilde tanımlamaktadır:⁴¹

- Daha önceden başağrısı olan bir hastada ayda en az 15 gün başağrısının ortaya çıkması
- Akut veya semptomatik başağrısı tedavisi için alınabilen bir veya daha fazla ilacın 3 aydan uzun süreyle düzenli olarak aşırı kullanımı (ilaca bağlı olmak üzere, ayda ≥ 10 gün veya ayda ≥ 15 gün aşırı kullanım)
- Başağrısının başağrısı bozukluklarının Uluslararası Sınıflaması'nın üçüncü basımında yer alan başka bir tanıya daha uygun olmaması.

Akut ilaçların düzenli aşırı kullanımının, suboptimal klinik yönetimin bir göstergesi olduğu göz önünde bulundurulması gereken önemli bir husustur.⁴¹ Triptanlar, opioidler ve barbituratlar ilaç aşırı kullanım başağrısı açısından en yüksek riskle ilişkilendirilirken, non-steroidal antiinflamatuar ilaçların (örn. ibuprofen) daha düşük bir risk taşıdığı ortaya konulmuştur.^{44,45}

İlaç aşırı kullanımı başağrısının klinik yönetimi üç bileşenden oluşur:

- Hasta eğitimi ve danışmanlığı
- Aşırı kullanılan ilacın bırakılması
- Önleyici ilaçların veya non-farmakolojik önleme uygulamalarının kullanılması⁴³

Bu üç adımlı yaklaşım yaygın olarak kullanılsa da, aslında bu yaklaşım kaliteli kanıtlarla desteklenmemektedir ve migrenli bireylerde ilaç aşırı kullanımı başağrısının klinik yönetiminde en iyi uygulamaların belirlenmesi için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Kalsitonin gen ilişkili peptidi veya reseptörünü hedef alan monoklonal antikolar, kronik migrenli ve ilaç aşırı kullanımı başağrılı hastalarda migrene özgü ilaç kullanımını azaltır.^{46,47} Onabotulinum toksin A'nın bu konudaki verileri ise daha düzensizdir ve daha ileri araştırmaların yapılması gerekmektedir.^{48,49}

Gepantlar (küçük molekül kalsitonin gen ilişkili peptid reseptör antagonisti)

İlk gepant olarak ubrogepant FDA tarafından 2019 yılında onaylanmıştır. Orta veya ciddi şiddette başağrılı migren atakları geçiren hastalarda, bir faz 3 denemesinde plasebo ile migrenli hastaların %12'sinde 2 saatin sonuna kadar ağrı giderimi elde edilirken, 100 mg ubrogepantın migrenli hastaların %21'inde, 50 mg ubrogepantın ise migrenli hastaların %19'unda 2 saatin sonuna kadar ağrı giderimi sağladığı belirlenmiştir.³⁶ Başka bir faz 3 denemesinde, 50 mg ubrogepant migrenli bireylerin %22'sinde, 25 mg ubrogepant ise migrenli hastaların %21'inde 2 saatin sonuna kadar ağrı giderimi sağlarken, plasebo ile aynı etki hastaların %14'ünde elde edilmiştir.¹⁶ Rimegepant, yakın zamanda FDA tarafından ağızda dağılan tablet formunda onaylanmış olan diğer bir gepanttır. Bir faz 3 denemesinde, orta veya ciddi şiddette başağrısı kaydedilen ataklarda 75 mg rimegepantın migrenli bireylerin %21'inde 2 saatin sonuna kadar ağrı kesimi sağladığı, bu oranın plasebo sonrasında ise %11 olduğu tespit edilmiştir.³⁷ Faz 3

denemelerinden elde edilen verilere göre, ubrogepant ve rimegepant hastalar tarafından iyi tolere edilmiş, ancak tedavi ile 2 saatin sonuna kadar ağrı giderimi sağlamak için gerekli olan ilaç sayılarıyla ölçüldüğü üzere, terapötik faydaları sınırlı kalmıştır (tablo 1).^{16,36,37} Dolayısıyla, bu ilaçların kullanımı NSAİD'lerin ve triptanların kontrendike veya etkisiz olduğu hastalarla sınırlandırılacaktır.³⁸

Ditanlar

İlk ditan olarak lasmiditan FDA tarafından 2019 yılında onaylanmıştır. Orta veya ciddi şiddette başağrılı migren atakları görülen hastaların ele alındığı bir faz 3 denemesinde, 200 mg lasmiditanın migrenli bireylerin %32'sinde, 100 mg lasmiditanın ise migrenli bireylerin %28'inde 2 saatin sonuna kadar ağrı giderimi sağladığı, buna karşılık plasebo sonrasında migrenli bireylerin %15'inde aynı etkinin elde edildiği belirlenmiştir.³⁹ Bu sonuçlar, daha sonra gerçekleştirilen başka bir faz 3 denemesinde doğrulanmıştır.¹⁸ Lasmiditan geçici sürüş yetisi kaybıyla ve hastanın kendi yeti kaybının derecesini değerlendirememesi ile ilişkilendirilmektedir. Dolayısıyla, hastanın ilacı aldıktan sonra en az 8 saat boyunca taşıt veya başka bir makine kullanması önerilmemektedir. Sonuç olarak, lasmiditan kullanımı büyük olasılıkla NSAİD'lerin ve triptanların kontrendike veya etkisiz olduğu hastalarla sınırlandırılacaktır.

Ergot alkaloidler

Ergot alkaloidler migrenin akut tedavisine yönelik en eski ilaç sınıflarından biridir. Ergotamin tartarat oral formülasyonda, dihidroergotamin ise intranasal, subkutan ve intramusküler formülasyonlarda sunulmaktadır. Oral ergot alkaloidler triptanlara göre daha az etkilidir ve genel tolerabiliteleri zayıftır, bulantı sık görülen bir advers olaydır.⁴⁰ Vasküler olay riski arttığı için, bu ilaçların kullanımı koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık veya kontrolsüz hipertansiyon öyküsü olan hastalarda kontrendikedir.²⁸ Bu değerlendirmelerin sonucunda, Avrupa Başağrısı Federasyonu ergot alkaloidlerin düzenli kullanımından kaçınılması gerektiği tavsiyesinde bulunmuştur.²⁸ Buna karşın, ergot alkaloidler Avrupa'nın dışında yaygın olarak kullanılmakta ve ABD'de triptanlara alternatif olarak kabul edilmektedir.²⁷

Antiemetikler

Antiemetikler, migren atakları sırasında şiddetli bulantı veya kusma yaşayan hastalarda destekleyici tedavi olarak tavsiye edilmektedir. Kanada Başağrısı Topluluğu'nun kanıta dayalı kılavuz belgesinde, domperidon ve metoklopramid kullanımı migren için destekleyici tedavi olarak tavsiye edilmiştir.²³

Panel 2: Spesifik popülasyonlarda migrenin klinik yönetimi

Pediyatrik migren

Migren, çocuklarda ve ergenlerde yaygın görülen bir başağrısı bozukluğudur.⁵² Tipik başağrısı özellikleri, yetişkinlerdeki migrenle karşılaştırıldığında daha sık olarak bilateral yerleşimli ve daha kısa süreli olma eğilimindedir.²⁸ Tavsiye edilen akut ilaç tedavisi basit analjezikleri içerirken, almotriptan, zolmitriptan nazal sprey ve naproksen ile kombine sumatriptan ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından 12 yaşında veya daha büyük çocuklarda kullanım için onaylanmıştır.⁵³ Tavsiye edilen önleyici ilaçlar propranolol ve topiramamat olarak sayılabilirken, amitriptilin bilişsel davranışsal terapiyle birlikte kullanılabilir.⁵⁴ Ancak, pediyatrik migrene yönelik herhangi bir önleyici ilacın klinik etkinliğini bildiren hiçbir randomize kontrollü deneme (RKD) olmamıştır⁵⁵; bu durum, kısmen çocuklarda ve ergenlerde plasebo ile kaydedilen yüksek yanıt oranıyla açıklanabilir.⁵⁵ Bir RKD'de ne topiramamatın ne de amitriptilinin plasebodan üstün olduğu tespit edilirken, plasebo ile kaydedilen yanıt oranı %61

olmuştur.⁵⁶Bu negatif bulgular, plasebo ile kaydedilen yüksek yanıt oranıyla birlikte, plasebo grubunda (n=66) yer alan katılımcı sayısının amitriptilin (n=132) ve topiramet gruplarına (n=130) göre daha düşük olmasıyla kısmen açıklanabilir.

Menstrüel migren

Menstrüel migren, Uluslararası Başağrısı Topluluğu'na göre iki alt tipe (saf menstrüel migren ve menstrüasyonla ilişkili migren) ayrılır.⁴¹ Saf menstrüel migren, üç menstrüel siklusun en az ikisinde olmak üzere, menstrüasyonun yalnızca 1. gününde (± 2 gün) ortaya çıkan migren atakları olarak tanımlanır. Menstrüasyonla ilişkili migren ise, üç menstrüel siklusun en az ikisinde olmak üzere, menstrüasyonun yalnızca 1. gününde (± 2 gün) ortaya çıkan ve ayrıca, siklusun herhangi başka bir gününde de görülen migren atakları olarak tanımlanır. Nüfusa dayalı verilere göre, migrenli kadınların %8'inde saf menstrüel migren olduğu, daha da yüksek bir oranında (13%) ise menstrüasyonla ilişkili migren olduğu tahmin

ir.^{57,58}Eğer bakım standardı kapsamında tanımlanan akut ilaçlar etkisiz olursa, perimenstrüel önleyici tedavi düşünülmelidir. Bu amaca yönelik olarak, perimenstrüel dönem boyunca (yani menstrüasyondan önceki 2. günden menstrüasyondan sonraki 5. güne kadar) her gün uzun etkili bir triptan (örn. naratriptan, frovatriptan) verilebilir.⁵⁹ Bazı klinisyenler hormon replasman tedavisine de başvurursa da, bu tedaviye ilişkin kanıtların kalitesi oldukça düşüktür.⁶⁰ Hormon replasman tedavisinin tavsiye edilebilmesi için, bu tedavinin etkinliğini belirlemeye yönelik daha ayrıntılı araştırmaların yapılması gerekmektedir.

Hamilelik ve emzirme

Migrenli kadınların çoğunda, hamilelik migrenin hafiflemesiyle ilişkilendirilir.⁶¹Dolayısıyla, bazı kadınlar için hamileliğin başından sonuna kadar tedavi uygulanması gerekli olmayabilir. Hamileliğinde migren atakları devam eden hastalarda, ilk basamak akut ilaç olarak parasetamol kullanılmalıdır.⁶² İbuprofen, diklofenak ve naproksen (düşük ve konjenital malformasyon riskinden dolayı) dikkatle ve yalnızca hamileliğin ikinci üç ayında kullanılmalıdır.⁶²Hamilelikte triptanların kullanımı ayrıntılarıyla belgelenmemiştir ve sumatriptanın uzman gözetiminde kullanımını destekleyen güvenlik verilerinin bildirildiği çok az sayıda çalışma bulunmaktadır.⁶² Benzer şekilde, diğer akut ilaçlar da güvenlik verilerinin çok sınırlı olmasından dolayı tavsiye edilememektedir. β -blokerler genellikle hamilelik sırasında kullanım açısından güvenli kabul edilse de, önleyici ilaçlardan mümkün olduğu kadar kaçınılması gerekir.⁶² Amitriptiline ilişkin mevcut güvenlik verileri çok sınırlı olsa da, bu ilaç sıklıkla ikinci basamak ilaç olarak kabul edilmektedir.⁶²Hamilelik gibi, emzirme sırasında da ilaç kullanımı konusunda güvenlik verileri çok azdır. Sıklıkla parasetamol ilk tercih ilaçtır ve ibuprofen ve sumatriptanın da güvenli olduğu düşünülmektedir.⁶²

Yaşlılarda migren

Migren yaşla beraber gerileme eğilimi gösterir ve ilerleyen yaşında da migrenle karşılaşmaya devam edenler bireylerde, migrenin klinik görünümü daha çok bilateral lokalizasyonludur ve otonomik semptomlarla – örn. taşikardi, yüz kızarması – ilişkilendirilir.⁶³ Burada göz önünde bulundurulması gereken önemli bir konu da, başağrısız migren aurasını geçici iskemik ataklardan (GİA) ayırt etme kabiliyetidir. Bu bağlamda, migren aura semptomlarının başlangıcının tipik olarak aşamalar halinde seyrettiği ve dakikalar içerisinde yayıldığı, GİA semptomlarının ise genellikle başlangıcından itibaren eşzamanlı olarak ortaya çıktığı belirtilmelidir. Bu konuda klinisyenlere rehberlik etmek üzere, auralı migren ile GİA'nın birbirinden ayırt edilebilmesinde kullanılacak açık ve net tanı kriterleri geliştirilmiştir.⁶⁴Standart tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir, ancak yaşlılar gençlere göre yan etkiler açısından daha yüksek bir risk taşıdığı için, bu ilaçların bu popülasyonda dikkatle kullanılması çok önemlidir.

Tedavi stratejisi

Akut ilaçlar geniş bir yelpazede kullanıma sunuluyor olsa da, migrene özgü ilaçlar dünya genelindeki hastaların dörtte birinden daha azı tarafından kullanılmaktadır.³ ABD’de, (en iyi ihtimalle) orta derecede etkili olmalarına ve ilaç aşırı kullanımı başağrısı (panel 1), habituasyon ve ilaca bağıllık ve bağımlılık açısından kayda değer bir risk taşımalarına rağmen opioidleri veya barbituratları kullanan hastaların sayısı da benzer bir orandadır.⁵⁰Aşırı ve düzensiz ilaç kullanımına (yani ilaç aşırı kullanımına) yol açan suboptimal akut tedavi kronik migrene geçişte kilit bir risk faktörü olduğundan, akut tedavisinde migrene özgü olmayan ilaçların kullanımı endişe vericidir.⁴²Dolayısıyla, klinisyenlerin uygun bir tedavi stratejisi geliştirmeleri çok önemli bir gerekliliktir.Bir randomize, kontrollü, paralel-grup denemesinde, kademeli bakımın (yani tedavinin atak şiddetine göre seçilmesinin), ataklar arasında uygulanan basamaklı bakıma (yani tedaviye basit bir analjezikle başlanması ve ilacın başarısız olması halinde, sonraki atakların migrene özgü bir ilaçla tedavi edilmesine) ve atakların içerisinde uygulanan basamaklı bakıma (yani tedaviye basit bir analjezikle başlanması ve ağrının ilerlemesi halinde, migrene özgü bir ilaca geçilmesine) göre daha iyi olduğu ortaya koyulmuştur.⁵¹Ancak, migrenle ilişkili engellilik az veya seyrek olan hastalar denemede yer almadığı ve dolayısıyla, denemede basamaklı bakımın aleyhinde bir biyas olduğu için, bu bulguların yorumlanmasında dikkatli olmak gerekir. Migrenden daha az olumsuz etkilenen hastaların, basit analjeziklerin kullanılmasıyla yeterli bir tedavi yanıtı sağlayacağı iddia edilebilir. Klinik uygulama kılavuzlarında, klinisyenlerin migren atağı geçiren herkese akut ilaç önermesi teşvik edilmektedir.²⁸Hastalara, akut tedavi ilaçlarını atağın başağrısı evresinde erken almaları ve düzenli aşırı kullanımdan kaçınmaları önerilmelidir; aksi taktirde, ilaç aşırı kullanımı başağrısı gelişebilir.^{28,43} Klinik deneyimlere göre, belirli bir akut tedavi ile üç ardışık atağın tedavisinde başarısız olunduktan sonra, başka bir akut tedaviye geçilmesi tavsiye edilmektedir. Yine de, tedavi stratejilerinin her zaman her hastanın kendine özgü ihtiyaçlarını ele alacak şekilde bireyselleştirilmesi gerekir (panel 2). Buna ek olarak, akut ilaç tedavisinde herhangi bir değişiklik yapılmadan önce, her zaman tedavinin başarısızlığa uğramasının altında yatan nedenlerin (örn. doz yetersizliği, uygun olmayan kullanım şekli) gözden geçirilmesi gerekir. RKD verileriyle doğrudan karşılaştırma yapıldığında, gepantlar ve ditanlar triptanlar karşısında herhangi bir üstünlük sergilememiştir. Bu ilaçlar (erişilebilir ve ekonomik açıdan karşılanabilir oldukları her koşulda) NSAİD’lerin ve triptanların yerine kullanılacak ilaçlar olsa da, kullanımları yüksek maliyetleri ve kısıtlı erişilebilirlikleri nedeniyle de sınırlı kalacaktır. Tedaviye Yetersiz Yanıtlı Başağrısı Anketi (HURT) ve Migren Tedavisi Optimizasyon Anketi (M-TOQ) gibi hasta tarafından bildirilen sonuç araçlarının tedavi yanıtının değerlendirilmesine yardımcı olmak üzere kullanılabileceğini belirtmek gerekir.^{65,66,67}

	Kullanım şekli	Önerilen doz	EAN tavsiye düzeyi	AAN tavsiye düzeyi	Uyarılar ve kontrendikasyonlar
β-blokerler					
Atenolol	Oral	Günde bir defa 25–100 mg	Derecelendiril memiştir	Orta	Astım, kalp yetmezliği, Raynaud hastalığı, atriyoventriküler blok, depresyon
Bisoprolol	Oral	Günde bir defa 5–10 mg	Orta	Yetersiz veya çelişkili	Astım, kalp yetmezliği, Raynaud hastalığı, atriyoventriküler blok, depresyon
Metoprolol	Oral	Günde iki defa 50–100 mg veya günde bir defa 200 mg (modifiyesalım)	Yüksek	Yüksek	Astım, kalp yetmezliği, Raynaud hastalığı, atriyoventriküler blok, depresyon
Nadolol	Oral	Günde bir defa	Derecelendiril	Orta	Astım, kalp yetmezliği, Raynaud

		20–160 mg	memiştir		hastalığı, atriyoventriküler blok, depresyon
Propranolol	Oral	Günde bir ile iki defa 80–160 mg (uzun etkili)	Yüksek	Yüksek	Astım, kalp yetmezliği, Raynaud hastalığı, atriyoventriküler blok, depresyon
Kandesartan	Oral	Günde bir defa 16 mg	Düşük	Düşük	Aliskiren ile birlikte kullanım
Antidepresanlar					
Amitriptilin	Oral	Günde bir defa gece 50–100 mg	Orta	Orta	Altı yaşın altındaki çocuklar, kalp yetmezliği, MAOI'lerle birlikte kullanım, glokom
Antikonvülsanlar					
Sodyum valproat	Oral	Günde bir defa 600–1500 mg	Yüksek	Yüksek	Karaciğer hastalığı, trombositopeni, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar
Topiramet	Oral	Günde bir defa 50–100 mg	Yüksek	Yüksek	Nefrolitiazis, hamilelik, emzirme, glokom
Diğer ilaç sınıfları					
Flunarizin	Oral	Günde bir defa 5–10 mg	Derecelendiril memiştir	Yüksek	Parkinson hastalığı, depresyon
Onabotulinum toksin A*	Intramusküler	12 haftada bir birden çok alana 155–195 ünite enjeksiyon	Derecelendiril memiştir	Derecelendiril memiştir	Hipersensitivite reaksiyonları, enjeksiyon alanında enfeksiyon
CGRP'yi veya reseptörünü hedef alan monoklonal antikolarlar					
Eptinezumab	İntravenöz	Üç ayda bir defa 100 mg veya 300 mg	Derecelendiril memiştir	Derecelendiril memiştir	Hipersensitivite reaksiyonları, koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, enflamatuvar bağırsak hastalığı
Erenumab	Subkutan	Ayda bir defa 70 veya 140 mg	Derecelendiril memiştir	Derecelendiril memiştir	Hipersensitivite reaksiyonları, koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, enflamatuvar bağırsak hastalığı
Fremanezumab	Subkutan	Ayda bir defa 225 mg veya üç ayda bir 675 mg	Derecelendiril memiştir	Derecelendiril memiştir	Hipersensitivite reaksiyonları, koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, enflamatuvar bağırsak hastalığı
Galkanezumab	Subkutan	Ayda bir defa 120 mg (ilk yükleme dozu 240 mg)	Derecelendiril memiştir	Derecelendiril memiştir	Hipersensitivite reaksiyonları, koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, enflamatuvar bağırsak hastalığı
<p>Önleyici ilaçlar EAN ve AAN tarafından yayımlanmış olan kılavuzlara uygun olarak seçilmiştir.^{24,68} Doz tavsiyeleri, Avrupa Başağrısı Federasyonu ile Lifting The Burden kampanyası tarafından geliştirilmiş olan tedavi kılavuzuna dayanarak belirlenmiştir.²⁸ Doz tavsiyelerinin, ülkeler ve bölgeler arasında farklılık gösterdiğini vurgulamak gerekir; bu nedenle, her tedavi planı yerel uygulama kılavuzlarına uygun şekilde düzenlenmelidir. AAN=Amerika Nöroloji Akademisi. EAN=Avrupa Nöroloji Akademisi. CGRP=kalsitonin gen ilişkili peptid. GRADE=Tavsiye Değerlendirme, Geliştirme ve Ölçme Derecelendirmesi. MAOI=monoamin oksidaz inhibitörleri. *ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından son 10 yıl içerisinde onaylanmış olan önleyici ilaçlar.</p>					
Tablo 2: Yetişkinlerde migren için kullanılan belirli önleyici ilaçlar					

Önleyici tedavi

Önleyici tedaviler, akut tedavilerin tek başına yeterli bir tedavi stratejisi sağlamadığı migrenli bireylerde migren ataklarının sıklığını, şiddetini veya süresini azaltmak amacıyla kullanılır. Avrupa Başağrısı Federasyonu'nun konsensüs kılavuzlarına göre, ayda en az 2 gün ortaya çıkan ve yaşam kalitesinde azalma ile ilişkilendirilen migren atakları olan bireylerde önleyici tedaviye başlanması önerilmektedir.²⁸ Buna ek olarak, önleyici tedaviye başlanması için, optimize akut ilaç kullanımına rağmen migrenin düzenlenmesinde yetersiz bir sonuç elde edilmiş olması veya akut tedavinin, akut ilaçların aşırı sık kullanımına yol açmış olması gerekmektedir.²⁸ Önleyici tedaviye ne zaman başlanması gerektiği kararı her olgu için bireysel olarak alınmalı ve yerel uygulama kılavuzlarına uygun olmalıdır. Belirli bir önleyici ilacın

seçiminde etkinlik, tolerabilite, erişilebilirlik, maliyet, medikal komorbiditeler ve hasta tercihi gibi birçok faktör göz önünde bulundurulur (tablo 2). Migrenin önleyici tedavisinde kullanılan çoğu ilacın testlerinin, yetersiz örneklem ve zayıf tasarımıyla yürütülmüş RKD'lerde yapıldığını vurgulamak gerekir. Topiramatin, onatobulinum toksin A'nın ve kalsitonin gen ilişkili peptidi (CGRP) veya reseptörünü hedef alan monoklonal antikörlerin kronik migrene karşı kanıta dayalı etkinliği belgelenmiştir.^{69,70,71}

Önleyici ilaca başlandıktan veya kullanılan önleyici ilaç değiştirildikten kısa bir süre sonra aktif takip yapılması ve bu takibin, bu noktadan itibaren düzenli olarak devam ettirilmesi önerilmektedir.²⁸ Tedavi yanıtını değerlendirmenin en iyi yolu, bir ayda başağrılı veya migrenli günlerin sayısındaki azalmaya ve advers olaylara bakmaktır. Önemli diğer sonuç ölçütleri ataklar sırasındaki ağrı şiddeti, migrenle ilişkili engellilik ve akut ilaç kullanımı olarak sayılabilir. Bu ölçütlerin değerlendirilebilmesi için, hastalar başağrısı takvimi kullanmaya ve bu takvime, yalnızca semptomatik günleri kaydetmeye teşvik edilmelidir. Bu sayede, doz artırımının gerekli olup olmadığına ilişkin klinik karar eldeki bilgilere dayanarak alınabilir. Önleyici tedavi başarısız olursa, başarısızlığın altında yatan nedenler ayrıntılarıyla gözden geçirildikten sonra, hastanın uzmana sevk edilmesi düşünülmelidir.

Antidepresanlar

Klinik uygulamada şu anda amitriptilin ve venlafaksin olmak üzere iki antidepresan kullanılmaktadır. Amitriptilin migrenin önlenmesi açısından topiramata benzer faydalı etkiler sağlarken, venlafaksin kullanımını destekleyen çok az çalışma mevcuttur.^{72,73} Amitriptiline karşı gelişen yaygın advers etkiler kilo alımı, sersemlik hissi ve kabızlık olarak sayılabilir. Amitriptilin hala dünya genelinde yaygın olarak kullanılmaktadır ve komorbid depresyon veya uyku bozukluğu olan migrenli bireylerde düşünülebilir.²⁸

Antihipertansifler

Antihipertansiflerin migrenin önlenmesinde kullanılması iyi bilinen bir uygulamadır ve β -blokerler migren önleyici ilaç olarak dünya genelinde yaygın kullanılmaktadır.²⁷ Birçok β -bloker ajanın (örn. propranolol, metoprolol ve atenolol) migrenin önleyici tedavisinde faydalı olduğu kanıtlanmış ve bir randomize, üç maskeli çapraz çalışmada, kandesartanın propranolol kadar etkili olduğu görülmüştür.^{74,75} Lisinopril kullanımını destekleyen kanıtlar daha azken²³, diğer antihipertansifler (örn. losartan ve amlodipin) migrenin önlenmesi bağlamında incelenmemiştir.

Antikonvülsanlar

Topiramata ve valproat olmak üzere iki antikonvülsanın migrenin önlenmesinde etkili olduğu düşünülmektedir, ancak bu ilaçların güvenlik profilleri önemli oranda farklılık gösterir.²⁸ Valproat, teratojenite riskinden dolayı çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kullanılmamalıdır. Topiramata ise bu açıdan sağladığı üstünlüğün yanında, yüksek kalitede desteklenmesinden ve kilo artışına yol açmamasından dolayı da tercih edilmektedir. Dokuz RKD'nin ele alındığı bir meta-analizde, topiramata bir aydaki başağrılı günlerin sayısındaki azalma açısından karşılaştırıldığında plasebodan üstün bulunmuştur.⁷⁶ Topiramata karşı gelişen yaygın advers etkiler kilo kaybı, yorgunluk, bulantı, depresyon, bilişsel sorunlar ve parestezi olarak sayılabilir. Topiramatin, kronik migrenin önleyici tedavisinde de faydalı olduğu kanıtlanmıştır.⁷⁷

Flunarizin

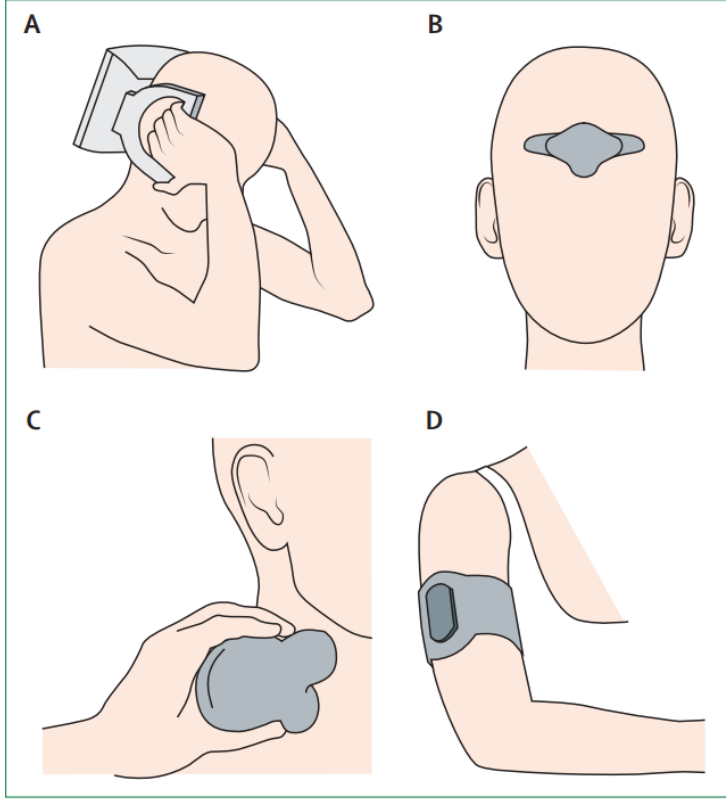
Flunarizin bazı ülkelerde migrenin önleyici tedavisinde kullanılan, ancak ABD’de erişilebilir olmayan bir kalsiyum kanal blokeridir.²⁸RKD’lerin yer aldığı bir karşılaştırmalı etkinlik meta-analizinde, flunarizinin epizodik migrenin önlenmesinde klinik faydalar sağladığı tespit edilmiştir.⁷⁸ Flunarizine karşı gelişen yaygın advers etkiler kilo artışı, yorgunluk, bulantı ve kabızlık olarak sayılabilir, ancak ilaca bağlı parkinsonizm de ender görülen ama önemli bir yan etkisidir.

Onabotulinum toksin A

Onabotulinum toksin A’nın kronik migrenin önlenmesindeki etkinliği çok iyi tanımlanmış olsa da, epizodik migrenli bireylerde plaseboyla karşılaştırıldığında, etkinlik sonuçları açısından herhangi bir fark bulunmamıştır.⁶⁹Buna ek olarak, bir karşılaştırma denemesinde, yetersiz etkinlik veya advers olay sebebiyle ilacı kesme oranları ölçülerek, onabotulinum toksin A’nın topiramata göre daha iyi tolere edildiği belirlenmiştir.⁷⁹ Onabotulinum toksin A için herhangi bir sistemik advers olay bildirilmemiştir.⁶⁹ En yaygın advers olaylar boyun ağrısı, kas güçsüzlüğü ve enjeksiyon alanında ağrı olarak sayılabilir.⁶⁹

CGRP’yi hedef alan monoklonal antikolar

CGRP’nin migren patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığı belirlendikten sonra, CGRP’yi (fremanezumab, galcanezumab ve eptinezumab) veya reseptörünü (erenumab) hedef alan monoklonal antikolar geliştirilmiştir. Bu ajanlar, hem epizodik hem de kronik migrenin önlenmesinde görece etkili ve güvenlidir ve iyi tolere edilir.⁷⁰Erenumab (ayda bir defa 70 veya 140 mg), fremanezumab (ayda bir defa 225 mg) ve galcanezumab (ayda bir defa 120 mg, 240 mg yükleme dozu) subkutan uygulanırken, eptinezumab üç ayda bir (üç ayda bir 100 mg veya 300 mg) intravenöz uygulanır, ancak fremanezumab üç ayda bir defa daha yüksek dozlarla da uygulanabilir. Erenumab, fremanezumab ve galcanezumab, ikiden fazla önleyici tedavisi etkinlik veya tolerabilite sorunlarından dolayı başarısız olan bireylerde de etkilidir.^{80,81,82} En sık görülen advers olaylar enjeksiyon alanıyla bağlantılı reaksiyonlar (örn. ağrı ve eritem)⁷⁰ ile erenumaba özel olmak üzere kabızlıktır. Buna ek olarak, CGRP’yi veya reseptörünü hedef alan monoklonal antikoların kullanımında potansiyel immünojenisite söz konusudur ve kardiyovasküler güvenliği konusunda teorik endişeler (örn. serebro- veya kardiyovasküler olaylar) dile getirilmiştir.⁸³Literatürdeki 6 aylık takip verileri çok sınırlı olduğundan, tolerabilitesinin ve uzun süreli güvenliğinin yeterli ölçüde değerlendirilebilmesi için gerçek yaşam verilerine ihtiyaç vardır.^{84,85} CGRP’yi veya reseptörünü hedef alan monoklonal antikoların yüksek maliyetlerinden ve bu ilaçlara geçmeden önce, en az iki farklı önleyici ilaç tedavisinin uygulanmış ve başarısızlığa uğramış olmasını ve bu başarısızlıkların belgelenmesini şart koşan düzenleme kısıtlamalarından dolayı, bu ilaçların klinik kullanımı günümüzde sınırlıdır.



Şekil 2: Nöromodülasyon cihazları

Migrenin tedavisi için kullanılabilecek birçok nöromodülasyon cihazı mevcuttur. (A) Tek-atımlı transkraniyal manyetik stimülasyon. (B) Eksternal trigeminal sinir stimülasyonu. (C) Non-invaziv vagus sinir stimülasyonu. (D) Uzaktan elektriksel nöromodülasyon.

Diğer seçenekler

Migrenin önlenmesinde kullanılan birçok diğer terapötik seçenek mevcuttur; bunlara örnek olarak melatonin, gümüşdüğme bitkisi (*feverfew*), ubidekarenon (koenzim Q10 olarak da bilinir), magnezyum ve riboflavin gösterilebilir. Bu takviye edici gıdalar kolayca bulunabilse de, kullanımlarını destekleyen çalışmalar çok sınırlıdır.⁷⁴

Non-farmakolojik terapötik yaklaşımlar

Migrenli bireyler için fayda sağlayan birçok non-farmakolojik terapi mevcuttur; bu terapiler tek başına veya farmakolojik tedavileri destekleyici terapiler olarak kullanılabilir. Bu terapilerle bir yandan klinik yönetime multidisipliner bir yaklaşım getirilirken, diğer yandan da gereksiz ilaç maruziyeti en aza indirilir. En güçlü kanıtlarla desteklenen non-farmakolojik terapiler nöromodülasyon ile bilişsel davranışsal terapi (BDT), biyo-feedback ve rahatlama eğitimi gibi biyo-davranışsal terapiler olarak sayılabilir. Fizik-tedavi, uyku yönetimi, akupunktur ve diyet düzenleme uygulamalarını destekleyen kanıtlar daha azdır.

Nöromodülasyon cihazları

Migrene yönelik nöromodülasyon implante edilebilen cihazları ve non-invaziv cihazları içerir (şekil 2). İmplant edilebilen cihazlar çok tartışmalı olarak değerlendirilmektedir ve çok az fayda sağlamaktadır.⁸⁶ Buna karşılık, non-invaziv nöromodülasyon yaklaşımları migrenli bireyler için faydalıdır ve iyi tolere

edilir.⁸⁷ FDA, migrenin hem akut hem de önleyici tedavisi için tek atımlı transkraniyal manyetik stimülasyon (s-TMS) ve eksternal trigeminal sinir stimülasyonu (e-TNS) dâhil olmak üzere birçok non-invaziv tedaviyi onaylamıştır.⁸⁷ Migrenin akut tedavisi için non-invaziv vagus sinir stimülasyonu ve uzaktan elektriksel nöromodülasyon onaylanmıştır.⁸⁷ Nöromodülasyonun uzun vadeli etkilerine ilişkin veriler yetersiz olduğundan, bu yaklaşımın faydaları kısa vadeyle sınırlı olabilir. Mevcut kanıtların kalitesi, migrenin akut tedavisinde non-invaziv vagus sinir stimülasyonu için yüksek, e-TNS için ise orta olarak değerlendirilmektedir.⁸⁷ Önleyici tedavide ise, mevcut verilerin kalitesi e-TNS için orta, s-TMS için ise düşük olarak sınıflandırılmaktadır.⁸⁷ Nöromodülasyon cihazlarına ilişkin araştırmalar ilerledikçe, büyük olasılıkla umut vaat eden tedaviler ortaya çıkacak ve farmakolojik terapi için önemli bir alternatif sunacaktır.

Biyo-davranışsal terapiler

Migrene yönelik iyi tanımlanmış biyo-davranışsal terapiler BDT, biyo-feedback ve rahatlama eğitimi olarak sayılabilir. Amerikan Baş ağrısı Topluluğu, bu terapilerin migrenin önleyici tedavisinde kullanılmasını tavsiye etmekte ve bu tavsiyesi için Derece A düzeyinde kanıt bildirmektedir.³⁸ Cochrane Collaboration'ın bir meta-analizinde, migrenli bireylerin %54'ünün psikolojik terapiden sonra migren sıklığında en az %50 azalma gördüğü, kontrollerde ise bu oranın %24 olduğu bildirilmiştir.⁸⁸ Ancak, araştırmacılar kaliteli kanıt eksikliğinin altını çizmiştir. Bu Cochrane taramasında, başka bir sistematik taramanın çıkarımlarıyla⁸⁹ ve ilaç denemelerine yönelik kılavuzlarda tanımlanan kısmen değerlendirilmiş sonuçlarla karşılaştırma yapılmıştır.⁸⁸ Çalışma tasarımlarının optimize edilmesi ve bildirilen sonuçlarda tutarlılığın sağlanması için pragmatik çözümlerin geliştirilmesi gerekmektedir. Buna karşın, biyo-davranışsal terapiler psikolojik engellilik semptomları sergileyenler veya hamilelik ya da non-farmakolojik terapi tercihi gibi özel durumları olanlar olmak üzere birçok hastaya önemli bir tedavi seçeneği sunmaya devam etmektedir.

Diyet odaklı yaklaşımlar

Migrenin yönetiminde diyetin vurgulanması, bazı migrenli bireyler ve medya organları arasında yaygın görülen bir yaklaşımdır. İyi bilinen diyet odaklı yaklaşımlar, eliminasyon diyetlerini ve diyetsel tetikleyicilerden kaçınma uygulamalarını içerir. Ancak, diyet müdahalelerinin migren üzerindeki etkisini destekleyen çok az kanıt mevcuttur. Hastaların diyetsel tetikleyicilerden kaçınmasına yönelik uygulamalarda, klinisyenler belirli gıdalar ile migren ataklarının gelişimi arasında neden-sonuç ilişkisi olduğu anlamına gelecek ifadelerden kaçınmalıdır. Yanlış ilişkilendirme ve hatırlama yanlılığı, hastanın belirli diyet unsurlarından gerek olmaksızın kaçınmasına yol açabilir.^{28,90} Benzer şekilde, çalışmalarda hastaların hem müdahale diyetinden hem de kontrol diyetlerinden fayda gördüğü belirlendiği için, gıda diyetlerine migren açısından faydalı etkiler atfetmek için erkendir.^{91,92} Buna ek olarak, bazı kanıtlar kilo kaybının migrenli bireylerde baş ağrılı günlerin sıklığını azalttığına işaret etmektedir.^{93,94} Dolayısıyla, diyet odaklı yaklaşımların migrenin klinik yönetimindeki etkisini doğrulamak için yüksek kalitede araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Fizik-tedavi

Migrenli bireylerde, yaygın muskuloskeletal ağrı sık görülür. Sonuç olarak, fizik-tedavi uygulamalarının (örn. manuel terapi ve esneme manevraları) klinik sonuçları iyileştirebileceği öne sürülmüştür. Buna karşın, bir RKD'de migren ilaçlarını destekleyici tedavi olarak uygulanan fizik-tedavinin ilave herhangi bir fayda sağlamadığı belirlenmiştir.⁹⁵ Ayrıca, kontrollü denemelerin ele alındığı bir meta-analizde, fizik-

tedavi tekniklerinin migren ataklarının süresini azalttığı, ancak ağrı yoğunluğu ve atak sıklığı üzerinde herhangi bir etki yaratmadığı görülmüştür.⁹⁶ Dolayısıyla, fizik-tedavinin migrenli hastalara sağlayabileceği faydalar konusunda kesin çıkarımlara varılamamaktadır.

Uyku kalitesi

Migrenli hastalarda, düşük uyku kalitesi semptomlarıyla sık sık karşılaşılır. Migrenli bireylerin %46'sı yetersiz uykudan şikayet ederken, başağrısı bozukluğu olmayan bireylerde bu oran %20'dir.⁹⁷ Uyku sorunlarının yaygın prevalansına rağmen, uyku yönetimine ilişkin araştırmalar hala gelişiminin ilk aşamalarında ve yalnızca, kronik migreni ve komorbid insomnisi olan bireylerde BDT müdahalelerinin faydalarını ortaya koyan az sayıda RKD'den oluşmaktadır.⁹⁸ Gelecekte bu alanda yapılacak olan çalışmalarda, çeşitli uyku terapilerinin insomnisi olan ve olmayan bireylerdeki faydaları değerlendirilmelidir.

Akupunktur

Migren için akupunktur kullanımı yirmi yıldır tartışılmaktadır ve bu konuda bir konsensüse varılamamıştır. Geniş ölçekli üç RKD'de, sham akupunktur ile karşılaştırıldığında, akupunkturun migren sonuçları açısından faydasız olduğu veya çok az bir fayda sağladığı belirlenmiştir.^{99,100,101} Ancak, 2016 yılında gerçekleştirilen bir Cochrane taramasında, akupunkturun akut ilaçlarla birlikte kullanılması halinde epizodik migrenli bireylerde başağrısı sıklığını büyük olasılıkla azaltabileceği sonucuna varılmıştır.¹⁰² Akupunkturun migren tedavisi açısından değerlendirilmesi süreci, sham akupunkturun (akupunktur noktalarından kaçınılan ve sıklıkla daha az sayıda delici iğne kullanılan bir prosedür) tabii olduğu kısıtlamalardan dolayı daha da karmaşıklaşmaktadır. Sonuç olarak, mevcut verilerin çoğu esasen yanlıdır ve bu durum, akupunkturun faydalarının plasebo etkisine atfedilebileceğine işaret etmektedir. Yine de, akupunktur çok az advers olayla ilişkilendirilmektedir ve önleyici ilaçların etkisiz veya kontrendike olduğu hastalarda alternatif tedavi olarak kullanılabilir.

Hasta merkezilik

Migren heterojen bir bozukluktur ve klinik görünümleri zaman içerisinde aynı hastada ve hastalar arasında farklılık gösterebilir. Klinik bakımın optimize edilebilmesi için, terapötik yaklaşımlarda bireysel hastaların klinik özelliklerinin, tercihlerinin ve ihtiyaçlarının en baştan göz önünde bulundurulması gerekir. Gerçekçi hedeflerin belirlenmesi ve bu hedeflerin hastayla mutabakata bağlanması çok önemlidir ve her terapötik stratejide, yerel kaynaklar ve ilaçların erişilebilirliği de hesaba katılmalıdır.

Hastanın tercihi

Hastanın tercihi, tedavi uyumunu ve hastanın bildirdiği memnuniyeti etkileyen önemli bir etkidir. Akut ilaçlar açısından, klinik temelli bir çalışmada¹⁰³ hastaların hızlı (30 dakika içinde) ağrı giderimi sağlayan ilaç tercihlerini vurguladığı belirlenmiştir. Önleyici ilaçlar açısından ise, hastalar en önemli faktör olarak etkinliği seçmiş, bunu etkinin hızı ve advers olayların görülmemesi izlemiştir.¹⁰⁴ Bu veriler konu hakkında bilgi verse de, klinisyenler tedavi stratejilerini her zaman hastanın kendine özgü ihtiyaçlarına göre bireyselleştirmelidir.

Hasta eğitimi

Hasta eğitimi, uzun vadeli terapötik başarıya ve tedavi uyumuna ulaşma hedefi açısından büyük önem taşımaktadır.¹⁰⁵ Klinisyenler, eğitim stratejilerini doğru zamanda, tercihen tedaviye başlamadan önce uygulamaya çalışmalıdır. Buna ek olarak, tedaviye uyumsuzluk riskinin azaltılması için, eğitim stratejilerinin kişiselleştirilmesi ve tekrarlanması gerekir. Hastalara, tedavilerinden beklenen faydalar ve tedaviyle ilgili her türlü advers olay konusunda da danışmanlık verilmelidir.²⁸ Takip konsültasyonlarında, klinisyenler tedavi yanıtını ve uyumunu değerlendirmeli ve hastanın uygulanmakta olan tedavi stratejisine ilişkin beklentilerini ve memnuniyetini de bu kapsamda tartışmalıdır. Gerçekçi ve uygun tedavi amaçlarının belirlenebilmesi için, hasta beklentilerinin erkenden sıraya konulması tavsiye edilmektedir. Bu konuya ilişkin bazı veriler mevcut olsa da, migrene yönelik kanıta dayalı eğitim müdahalelerinin geliştirilmesi için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Doktor-hasta iletişimi

Tedaviye uyumsuzluğunun ve kötü klinik sonuçların önemli bir nedeni de, doktor-hasta iletişiminin etkisiz olmasıdır. Tedaviye başladıktan veya tedavi değiştirildikten sonra birkaç hafta boyunca aktif takip yapılması önerilmektedir. Bazı çalışmalarda, tedavi değerlendirme sürecinde doktor-hasta iletişiminin sıklıkla yetersiz olduğu ve açık uçlu sorulara ve validasyonu sağlanmış araçlara (örn. HURT ve M-TOQ) başvurularak iyileştirilebileceği öne sürülmektedir.¹⁰⁶ Yeterli bakımın ve hasta eğitiminin daha iyi verilebilmesi için, hemşirelerden ve bakımverenlerden yararlanılabilir.¹⁰⁷

Basitleştirilmiş doz çizelgeleri

Bireysel hasta özelliklerini ve tercihlerini karşılayacak şekilde kişiselleştirilmiş basit doz çizelgeleri kullanılarak, ilaç tedavisine uyum artırılabilir.¹⁰⁸ Bu yöntem migrenli hastalarda sistematik olarak incelenmiştir, ancak diğer bozukluklarda elde edilen bilgilerden de yararlanılabilir.¹⁰⁹ Tıbbi çalışmalarda, günde bir defa ilaç alınan rejimler ile 7 günlük hap kutularının kullanımı değerli kaynaklar olarak belirlenmiştir.¹⁰⁹ Buna ek olarak, elektronik başağrısı günlüklerinin ve otomatik hatırlatma sistemlerinin kullanımı tedaviye uyumu artırabilir ve bu araçlar, gelecekte yapılacak alanlarda öncelikli olarak ele alınmalıdır.

Müdahale çalışmalarına ve kılavuz geliştirme sürecine yönelik ileriki araştırmalar

Prospektif, randomize, kontrollü klinik denemeler, migren müdahalelerinin etkinliğinin ve güvenliğinin ölçülmesi açısından altın standarttır. Uluslararası Başağrısı Topluluğu'nun migrenin akut ve önleyici tedavilerinin kontrollü denemelerine yönelik kılavuzları^{25,110} RKD'lerin geçerliliğini korumasını sağlamıştır. Ancak, RKD verileri dikkatle seçilen ve gerçek yaşam pratiğindeki hastaları yeterli ölçüde yansıtmayabilecek migren popülasyonlarından elde edilmektedir. Dolayısıyla, RKD verilerinin optimize edilmesi ve klinik uygulamada geniş ölçekli kayıt çalışmalarından tamamlayıcı verilerin elde edilmesi için ortak çaba gösterilmesi gerekmektedir. Öncelikle, gelecekte yürütülecek olan RKD'lerde hem migrendeki aylık azalmanın hem de bir panel olarak hasta tarafından dile getirilen sonuçların bildirilmesi gerekmektedir. İkinci olarak, yeni terapilerin aura semptomları üzerindeki etkisinin yeterli ölçüde değerlendirilmesi için uygun sonuç ölçütlerine ihtiyaç vardır. Üçüncü olarak, spesifik müdahalelerin maliyet-etkinliğini ve dolaylı etkilerini (örn. aile hayatı ve iş verimliliği ile başta ilaç aşırı kullanımı başağrısı olmak üzere, tedaviye sekonder bozukluk riski üzerindeki etkiler) değerlendirmek üzere sağlık teknolojisi değerlendirmeleri uygulanmalıdır. Son olarak ise, bağımsız RKD verilerinin klinik ortamda

doğrulanabileceği bir platform sağlayacak geniş ölçekli klinik kayıtlara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu amaca ulaşmak için, kayıtlara dayalı RKD'ler ve iyi tasarlanmış, non-randomize, gözleme dayalı çalışmalar kaliteli kanıtlara ulaşmak için geçerli birer araç olarak değerlendirilmelidir. Bu çerçevede, terapötik yaklaşımlar arasında karşılaştırmalı çalışmaların yapılması da mümkün olmalıdır. Bu çalışmalar, bilgiye dayalı klinik uygulamaların geliştirilmesine ve mevcut terapilerin etkinliğinin, tolerabilitesinin ve güvenliğinin doğrulanmasına imkân verecektir. Ayrıca, inovatif yaklaşımların (örn. evde test veya Bayes istatistikleri) ve dijital teknolojilerin (örn. elektronik ortamda hasta tarafından bildirilen sonuçlar) veri edinme iş akışına tam olarak entegre edilmesiyle, deneme maliyetleri azaltılabilir.

Yeni tedaviler

Son on yıl içerisinde, migrene yönelik yeni tedavilerin gelişiminde önemli bir ilerleme kaydedilmiştir ve devam eden denemelerin sonuçları hala beklenmektedir (NCT03855137, NCT03700320, NCT04197349 ve NCT03238781). Migrenin önlenmesine yönelik yeni tedaviler iki CGRP reseptörü antagonistini, atogepant ve rimegepantı ve sinyal molekülü pitüiter adenilat siklaz aktive edici polipeptidini (PACAP) inhibe eden bir monoklonal antikoru (Lu-AG09222) içermektedir.

Atogepant

Migrenin önlenmesi bağlamında oral atogepantın etkinliği ve güvenliği devam eden RKD'lerle değerlendirilmektedir (NCT03855137, NCT03700320). 2020 yılında yayımlanan bir faz 2b/3 denemesinde, çoklu atogepant doz rejimlerinin plasebodan üstün olduğu belirlenmiş, en yaygın advers etkiler bulantı ve yorgunluk olarak kaydedilmiştir.¹¹¹ Ancak, etkinliğin, tolerabilitesinin ve güvenliğin yeterli ölçüde belirlenebilmesi için daha fazla veriye ihtiyaç vardır.

Rimegepant

2020 yılında, migrenin akut tedavisinde ağızda dağılan tablet formunda rimegepantın kullanımı onaylanmıştır.¹¹² Bir faz 2b/3 denemesinde, iki günde bir alınan 75 mg oral rimegepantın plasebodan üstün olduğu bildirilmiş, en yaygın advers olaylar ise nazofarenjit, bulantı, idrar yolu enfeksiyonu ve üst solunum yolu enfeksiyonu olarak kaydedilmiştir. Etkinliğin, tolerabilitesinin ve güvenliğin yeterli ölçüde belirlenebilmesi için daha fazla veriye ihtiyaç vardır.¹¹³

PACAP'ı hedef alan monoklonal antikolar

Son on yılda, sinyal molekülü PACAP'ını veya pitüiter adenilat siklaz aktive edici polipeptit tip 1 (PAC1) reseptörünü hedef alan monoklonal antikolar, olası ilaç hedefleri olarak değerlendirmeye alınmıştır. ALD1910 (Lu-AG09222 olarak da bilinir) PACAP ligandına bağlanır ve şu anda, bir faz 1 klinik deneme (NCT04197349) çerçevesinde değerlendirilmektedir. AMG301 – PAC1 reseptörünü hedef alan bir monoklonal antikor – bir faz 2 klinik denemesinde plaseboyla karşılaştırıldığında terapötik herhangi bir fayda sağlamamıştır (NCT03238781).¹¹⁴ Ancak, PACAP PAC1 reseptörüne ek olarak diğer iki reseptörü de etkiler.¹¹⁵ Dolayısıyla, Lu-AG09222 migrenin önlenmesinde yeni bir ilaç olarak hala umut vaat etmektedir.

Sonuç

Son 5 yılda, bakım standardını tamamlayan ve migrene atfedilen hastalık yükünü hafifleten mekanizma temelli tedavilerle birlikte migrenin tedavisinde büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. Migreni etkili bir şekilde tedavi etmek için kullanılabilecek birçok terapötik seçenek olsa da, bireysel hastalar için özel

olarak düzenlenmiş tedavilere ilişkin bilgi eksikliği dâhil olmak üzere, hala aşılamamış birçok engel de söz konusudur. Öncelikle, potansiyel mekanizma temelli ilaç hedeflerini belirlemek üzere migrenin biyolojik temelleri konusunda daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. İkinci olarak, yeni terapilerin her hastanın kendine özgü ve eşsiz migren profiline uyarlanmasını sağlayacak hassas tıp stratejileri geliştirilmelidir. Son olarak ise, klinisyenler klinik uygulamaları optimize etmek ve karşılanmamış olan tedavi ihtiyaçlarını ele almak için kanıta dayalı multidisipliner yaklaşımlara başvurmalıdır.

Katkıda bulunanlar

MA, HA, TPD ve DWD bu Seri makalesinin konseptini başlatmış ve kapsamını tasarlamıştır. MA ve DWD giriş kısmının ilk taslağını yazmıştır. HA, MA ve DWD akut tedaviye ilişkin kısmın ilk taslağını yazmıştır. RHS, DDM ve MA önleyici tedaviye ilişkin kısmın ilk taslağını yazmıştır. DDM, DCB ve DWD non-farmakolojik terapötik yaklaşımlara ilişkin kısmın ilk taslağını yazmıştır. DDM, DCB ve DWD hasta merkezliliğe ilişkin kısmın ilk taslağını yazmıştır. PP-R, GMT ve MA müdahale çalışmalarına ve kılavuz geliştirme sürecine yönelik ileriki araştırmalara ilişkin kısmın ilk taslağını yazmıştır. TPD, MJL ve MA yeni tedavilere ilişkin kısmın ilk taslağını yazmıştır. MA ve DWD sonuç kısmının ilk taslağını yazmıştır. MFPP, CT ve MA ilaç aşırı kullanımı başağrısına ilişkin kısmın ilk taslağını yazmıştır. MFPP, CT ve MA spesifik popülasyonlarda migrenin klinik yönetimine ilişkin kısmın ilk taslağını yazmıştır. Tüm yazarlar son versiyonu gözden geçirmiş ve onaylamıştır.

Çıkar deklarasyonu

MA AbbVie, Allergan, Amgen, Alder, Biohaven, Eli Lilly, Lundbeck, Novartis ve Teva için danışman, konuşmacı veya bilimsel danışman olarak ve Alder, Amgen, Allergan, Eli Lilly, Lundbeck, Novartis ve Teva denemeleri için baş araştırmacı olarak görev yapmaktadır. MA herhangi bir ilaç firmasında sermaye payına veya hisseye sahip değildir. MA Cephalalgia'nın yardımcı editörü ve Journal of Headache and Pain'in yardımcı editörü olarak görev yapmaktadır. MA Uluslararası Başağrısı Topluluğu'nun başkanıdır. DCB Amgen–Novartis, Allergan, Avanis, Biohaven, Eli Lilly, Promius–Dr Reddy's ve Teva için danışman olarak görev yapmış ve bu kuruluşlardan araştırma fonu almıştır. DCB Current Pain and Headache Reports yayınının yayın kurulundadır. PP-R Allergan, Amgen, Biohaven, Chiesi, Electrocore, Eli Lilly, Medscape, Novartis ve Teva'dan klinik denemelere katılımı ve danışma kurullarına veya tıp eğitimine olan katkıları karşılığında ücret almıştır. PP-R'nin başağrısı araştırmaları La Caixa Foundation, AGAUR, Instituto Investigacion Carlos III, Migraine Araştırmaları Vakfı ve PERIS tarafından desteklenmektedir. MFPP çalışmanın yürütülmesi sırasında Fapesp ve CNPq'dan hibe aldığı ve Allergan, Eurofarma, Eli Lilly, Libbs, Novartis, Pfizer ve Teva'dan kişisel ücret aldığı bildirir. MJL Kore Ulusal Araştırma Vakfı, Kore Nörosonoloji Topluluğu ve Yuhan Şirketi'nden hibe aldığı bildirir. MJL Eli Lilly için danışman, konuşmacı veya bilimsel danışman olarak görev yapmaktadır ve sunulan çalışmanın kapsamı dışında Sanofi-Aventis ve YuYu Pharma'dan konuşmacı ücreti almıştır. MJL Cephalalgia'nın kademeli editörü olarak görev yapmaktadır. GMT Novartis, Lilly, Teva ve Allergan'dan hibe veya danışmanlık desteği aldığı ve Hollanda Araştırma Konseyi, Ulusal Sağlık Enstitüleri, Avrupa Topluluğu, Hollanda Kalo Vakfı ve Hollanda Beyin Vakfı'ndan bağımsız destek aldığı bildirir. RHS Impel, Teva, BioHaven Pharmaceuticals ve Supernus Pharmaceuticals'tan kişisel ücret aldığı ve Amgen ve Eli Lilly'den hibe aldığı bildirir. CT Allergan, ElectroCore, Eli Lilly, Novartis ve Teva'nın danışma kurullarına katılmıştır, Allergan, Eli Lilly, Novartis ve TEVA'nın sponsor olduğu sempozyumlarda dersler vermiştir ve Alder, Eli-Lilly, IBSA, Novartis ve Teva'nın sponsor olduğu klinik denemelerde baş araştırmacı veya kolaboratör olarak görev yapmaktadır. CT Avrupa Komisyonu, İtalya Sağlık Bakanlığı, İtalya Üniversite Bakanlığı ve Migren Araştırma Vakfı'ndan araştırma hibeleri de almıştır. DDM Cefaly, Electrocore, Eli Lilly, Novartis, Merz, Teva, Specifar, Amgen, Biogen ve Genesis Pharma'dan hibe ve kişisel ücret aldığı bildirir. DWD sunulan çalışmanın kapsamı dışında Allergan, Amgen, Alder, Artea, Colucid, Merck, NuPathe, Eli Lilly Autonomic Technologies, Praxis, Cerecin, CTRLM, Cooltech, XoC, Pieris, Revance, Equinox, GSK, Linpharma, AEON, Ethicon, Zogenix, Supernus, Labrys, Boston Scientific, Medtronic, St Jude, Bristol-Myers Squibb, Lundbeck, Impax, MAP BioPharma, electroCore, Tonix, Novartis, Teva, Alcobra, Zosano, ZP Opco, Insys, Ispen, Acorda, eNeura, Charleston Laboratories, Gore, Biohaven, Biocentric, Magellan, Foresight, IntraMed, SAGE Publishing, Oxford University Press, Amerika Nöroloji Akademisi, UptoDate, Theranica, Decision Resources, Xenon, Dr Reddy's–Promius Pharma, Vedanta, CC Ford West Group, Foresight, Wolters Kluwer Health, Wiley Blackwell, Axsome, Neuroief, Satsuma ve Impel'den kişisel ücret aldığı bildirir. DWD sunulan çalışmanın kapsamı dışında West Virginia Üniversitesi Vakfı, Kanada Başağrısı Topluluğu, Healthlogix, Universal Meeting Management, WebMD/Medscape, Oregon Sağlık Bilim Merkezi, Albert Einstein Üniversitesi, Toronto Üniversitesi, Synergy, MedNet, Peer View Tıp Eğitimi Enstitüsü, Medicom, Medlogix, Chameleon Communications, Sağlık Bakımında Sürekli Öğrenme Akademisi, Haymarket Medical Education, Global Scientific Communications, Miller Medical, MeetingLogix, British Columbia Üniversitesi, Southern California Üniversitesi, California Üniversitesi (Los Angeles), Amerika Nöroloji Akademisi ve Kanada Başağrısı Topluluğu'ndan kişisel ücret ve mali olmayan destek aldığı bildirir. DWD sunulan çalışmanın kapsamı dışında Epien, GBS/Nocira, Second Opinion Health, Healint, NeuroAssessment Systems, Myndshft, King-Devick Technologies, Aural Analytics ve Ontologics'ten opsiyon aldığı bildirir. DWD Starr Clinical, Uluslararası Başağrısı Topluluğu, Amerikan Başağrısı Cemiyeti, Amerikan Beyin Vakfı ve Amerikan Migren Vakfı'ndan mali olmayan destek aldığı bildirir. DWD Kronik Migren Profilaksisi için Botulinum Toksin Doz Rejimi (patent numarası 17189376.1-1466:v) başlıklı bir patent yayımlamıştır. Diğer tüm yazarlar, çıkarılan hiçbir çıkarları bulunmadığını beyan eder.

Kaynaklar

- 1 Ashina M. Migraine. N Engl J Med 2020; 383: 1866–76.
- 2 Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T, Jensen R, Katsarava Z. Migraine is first cause of disability in under 50s: will health politicians now take notice? J Headache Pain 2018; 19: 17.

- 3 Katsarava Z, Mania M, Lampl C, Herberhold J, Steiner TJ. Poor medical care for people with migraine in Europe—evidence from the Eurolight study. *J Headache Pain* 2018; 19: 10.
- 4 Derry S, Moore RA. Paracetamol (acetaminophen) with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 4: CD008040.
- 5 Kirthi V, Derry S, Moore RA. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 4: CD008041.
- 6 Derry S, Rabbie R, Moore RA. Diclofenac with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 4: CD008783.
- 7 Rabbie R, Derry S, Moore RA. Ibuprofen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 4: CD008039.
- 8 Chen L-C, Ashcroft DM. Meta-analysis examining the efficacy and safety of almotriptan in the acute treatment of migraine. *Headache* 2007; 47: 1169–77.
- 9 Smith L, Oldman A, McQuay H, Moore R. Eletriptan for acute migraine. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 3: CD003224.
- 10 Poolsup N, Leelasangkaluk V, Jittangtrong J, Rithlamlert C, Ratanapantamane N, Khanthong M. Efficacy and tolerability of frovatriptan in acute migraine treatment: systematic review of randomized controlled trials. *J Clin Pharm Ther* 2005; 30: 521–32.
- 11 Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001; 358: 1668–75.
- 12 Oldman A, Smith L, McQuay H, Moore R. Rizatriptan for acute migraine. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 3: CD003221.
- 13 Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (all routes of administration) for acute migraine attacks in adults—overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 5: CD009108.
- 14 Bird S, Derry S, Moore RA. Zolmitriptan for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 5: CD008616.
- 15 Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, et al. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 737–45.
- 16 Lipton RB, Dodick DW, Ailani J, et al. Effect of ubrogepant vs placebo on pain and the most bothersome associated symptom in the acute treatment of migraine: the ACHIEVE II randomised clinical trial. *JAMA* 2019; 322: 1887–98.
- 17 Dodick DW, Lipton RB, Ailani J, et al. Ubrogepant for the treatment of migraine. *N Engl J Med* 2019; 381: 2230–41.
- 18 Goadsby PJ, Wietecha LA, Dennehy EB, et al. Phase 3 randomised, placebo-controlled, double-blind study of lasmiditan for acute treatment of migraine. *Brain* 2019; 142: 1894–904.
- 19 Goadsby PJ, Wietecha LA, Dennehy EB, et al. Phase 3 randomised, placebo-controlled, double-blind study of lasmiditan for acute treatment of migraine. *Brain* 2019; 142: 1894–904.
- 20 Kuca B, Silberstein SD, Wietecha L, Berg PH, Dozier G, Lipton RB. Lasmiditan is an effective acute treatment for migraine: a phase 3 randomised study. *Neurology* 2018; 91: e2222–32.
- 21 Silberstein SD, McCrory DC. Ergotamine and dihydroergotamine: history, pharmacology, and efficacy. *Headache* 2003; 43: 144–66.
- 22 Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: the American Headache Society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache* 2015; 55: 3–20.
- 23 Worthington I, Pringsheim T, Gawel MJ, et al. Canadian Headache Society Guideline: acute drug therapy for migraine headache. *Can J Neurol Sci* 2013; 40 (suppl 3): S1–80.
- 24 Diener H-C, Tassorelli C, Dodick DW, et al. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of acute treatment of migraine attacks in adults: fourth edition. *Cephalalgia* 2019; 39: 687–710.
- 25 Evers S, Áfra J, Frese A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine—revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009; 16: 968–81.
- 26 Lipton RB, Buse DC, Serrano D, Holland S, Reed ML. Examination of unmet treatment needs among persons with episodic migraine: results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Headache* 2013; 53: 1300–11.

- 27 WHO, Lifting The Burden. Atlas of headache disorders and resources in the world 2011. 2011. https://www.who.int/mental_health/management/atlas_headache_disorders/en/ (accessed Feb 25, 2021).
- 28 Steiner TJ, Jensen R, Katsarava Z, et al. Aids to management of headache disorders in primary care (2nd edition). *J Headache Pain* 2019; 20: 57.
- 29 Rabbie R, Derry S, Moore RA. Ibuprofen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 10: CD008039.
- 30 Kirthi V, Derry S, Moore RA. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 4: CD008041.
- 31 Derry S, Rabbie R, Moore RA. Diclofenac with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2: CD008783.
- 32 Dahlöf CG. Infrequent or non-response to oral sumatriptan does not predict response to other triptans —review of four trials. *Cephalalgia* 2006; 26: 98–106.
- 33 Law S, Derry S, Moore RA. Sumatriptan plus naproxen for the treatment of acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 4: CD008541.
- 34 Géraud G, Keywood C, Senard JM. Migraine headache recurrence: relationship to clinical, pharmacological, and pharmacokinetic properties of triptans. *Headache* 2003; 43: 376–88.
- 35 Diener H-C. The risks or lack thereof of migraine treatments in vascular disease. *Headache* 2020; 60: 649–53.
- 36 Dodick DW, Lipton RB, Ailani J, et al. Ubrogepant for the treatment of migraine. *N Engl J Med* 2019; 381: 2230–41.
- 37 Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, et al. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 737–45.
- 38 American Headache Society. The American Headache Society position statement on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache J Head Face Pain* 2018; 59: 1–18.
- 39 Kuca B, Silberstein SD, Wietecha L, Berg PH, Dozier G, Lipton RB. Lasmiditan is an effective acute treatment for migraine: a phase 3 randomised study. *Neurology* 2018; 91: e2222–32.
- 40 Tfelt-Hansen P, Saxena PR, Dahlöf C, et al. Ergotamine in the acute treatment of migraine: a review and European consensus. *Brain* 2000; 123: 9–18.
- 41 Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38: 1–211.
- 42 Buse DC, Greisman JD, Baigi K, Lipton RB. Migraine progression: a systematic review. *Headache* 2019; 59: 306–38.
- 43 Diener H-C, Dodick D, Evers S, et al. Pathophysiology, prevention, and treatment of medication overuse headache. *Lancet Neurol* 2019; 18: 891–902.
- 44 Bigal ME, Lipton RB. Excessive acute migraine medication use and migraine progression. *Neurology* 2008; 71: 1821–28.
- 45 Schwedt TJ, Alam A, Reed ML, et al. Factors associated with acute medication overuse in people with migraine: results from the 2017 migraine in America symptoms and treatment (MAST) study. *J Headache Pain* 2018; 19: 38.
- 46 Tepper SJ, Diener H-C, Ashina M, et al. Erenumab in chronic migraine with medication overuse: subgroup analysis of a randomised trial. *Neurology* 2019; 92: e2309–20.
- 47 Silberstein S, Ashina S, Katsarava Z, et al. The impact of fremanezumab on medication overuse in patients with chronic migraine (P1.10-026). *Neurology* 2019; 92: P1.10-026.
- 48 Pijpers JA, Kies DA, Louter MA, van Zwet EW, Ferrari MD, Terwindt GM. Acute withdrawal and botulinum toxin A in chronic migraine with medication overuse: a double-blind randomised controlled trial. *Brain* 2019; 142: 1203–14.
- 49 Silberstein SD, Blumenfeld AM, Cady RK, et al. Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: PREEMPT 24-week pooled subgroup analysis of patients who had acute headache medication overuse at baseline. *J Neurol Sci* 2013; 331: 48–56.
- 50 Lipton RB, Fanning KM, Serrano D, Reed ML, Cady R, Buse DC. Ineffective acute treatment of episodic migraine is associated with new-onset chronic migraine. *Neurology* 2015; 84: 688–95.

- 51 Lipton RB, Stewart WF, Stone AM, Láinez MJA, Sawyer JPC. Stratified care vs step care strategies for migraine: the Disability in Strategies of Care (DISC) Study: a randomised trial. *JAMA* 2000; 284: 2599–605.
- 52 Winner P, Hershey AD. Epidemiology and diagnosis of migraine in children. *Curr Pain Headache Rep* 2007; 11: 375–82.
- 53 Oskoui M, Pringsheim T, Holler-Managan Y, et al. Practice guideline update summary: acute treatment of migraine in children and adolescents: report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology* 2019; 93: 487–99.
- 54 Oskoui M, Pringsheim T, Billingshurst L, et al. Practice guideline update summary: pharmacologic treatment for pediatric migraine prevention: report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology* 2019; 93: 500–09.
- 55 Evers S, Marziniak M, Frese A, Gralow I. Placebo efficacy in childhood and adolescence migraine: an analysis of double-blind and placebo-controlled studies. *Cephalalgia* 2009; 29: 436–44.
- 56 Powers SW, Coffey CS, Chamberlin LA, et al. Trial of amitriptyline, topiramate, and placebo for pediatric migraine. *N Engl J Med* 2017; 376: 115–24.
- 57 Vetvik KG, MacGregor EA, Lundqvist C, Russell MB. Self-reported menstrual migraine in the general population. *J Headache Pain* 2010; 11: 87–92.
- 58 Vetvik KG, MacGregor EA. Menstrual migraine: a distinct disorder needing greater recognition. *Lancet Neurol* 2021; published online Feb 15. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30482-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30482-8).
- 59 Hu Y, Guan X, Fan L, Jin L. Triptans in prevention of menstrual migraine: a systematic review with meta-analysis. *J Headache Pain* 2013; 14: 7.
- 60 MacGregor EA. Migraine, menopause and hormone replacement therapy. *Post Reprod Health* 2018; 24: 11–18.
- 61 Sances G, Granella F, Nappi RE, et al. Course of migraine during pregnancy and postpartum: a prospective study. *Cephalalgia* 2003; 23: 197–205.
- 62 Amundsen S, Nordeng H, Nezvalová-Henriksen K, Stovner LJ, Spigset O. Pharmacological treatment of migraine during pregnancy and breastfeeding. *Nat Rev Neurol* 2015; 11: 209–19.
- 63 de Rijk P, Resseguier N, Donnet A. Headache characteristics and clinical features of elderly migraine patients. *Headache* 2018; 58: 525–33.
- 64 Lebedeva ER, Gurary NM, Gilev DV, Christensen AF, Olesen J. Explicit diagnostic criteria for transient ischemic attacks to differentiate it from migraine with aura. *Cephalalgia* 2018; 38: 1463–70.
- 65 Westergaard ML, Steiner TJ, MacGregor EA, et al. The Headache Under-Response to Treatment (HURT) questionnaire: assessment of utility in headache specialist care. *Cephalalgia* 2013; 33: 245–55.
- 66 Lipton RB, Kolodner K, Bigal ME, et al. Validity and reliability of the migraine-treatment optimisation questionnaire. *Cephalalgia* 2009; 29: 751–59.
- 67 Steiner TJ, Buse DC, Al Jumah M, et al. The headache under- response to treatment (HURT) questionnaire, an outcome measure to guide follow-up in primary care: development, psychometric evaluation and assessment of utility. *J Headache Pain* 2018; 19: 15.
- 68 Loder E, Burch R, Rizzoli P. The 2012 AHS/AAN guidelines for prevention of episodic migraine: a summary and comparison with other recent clinical practice guidelines. *Headache* 2012; 52: 930–45.
- 69 Herd CP, Tomlinson CL, Rick C, et al. Botulinum toxins for the prevention of migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 6: CD011616.
- 70 Charles A, Pozo-Rosich P. Targeting calcitonin gene-related peptide: a new era in migraine therapy. *Lancet* 2019; 394: 1765–74.
- 71 Silberstein SD. Topiramate in migraine prevention. *Headache* 2005; 45 (suppl 1): S57–65.
- 72 Dodick DW, Freitag F, Banks J, et al. Topiramate versus amitriptyline in migraine prevention: a 26-week, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group noninferiority trial in adult migraineurs. *Clin Ther* 2009; 31: 542–59.
- 73 Banzi R, Cusi C, Randazzo C, Sterzi R, Tedesco D, Moja L. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin- norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) for the prevention of migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 4: CD002919.

- 74 Pringsheim T, Davenport W, Mackie G, et al. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. *Can J Neurol Sci* 2012; 39 (suppl 2): S1–59.
- 75 Stovner LJ, Linde M, Gravdahl GB, et al. A comparative study of candesartan versus propranolol for migraine prophylaxis: a randomised, triple-blind, placebo-controlled, double cross-over study. *Cephalalgia* 2014; 34: 523–32.
- 76 Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6: CD010610.
- 77 Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, et al. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2007; 47: 170–80.
- 78 Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R, et al. A comparative effectiveness meta-analysis of drugs for the prophylaxis of migraine headache. *PLoS One* 2015; 10: e0130733.
- 79 Rothrock JF, Adams AM, Lipton RB, et al. FORWARD study: evaluating the comparative effectiveness of onabotulinumtoxin A and topiramate for headache prevention in adults with chronic migraine. *Headache* 2019; 59: 1700–13.
- 80 Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, et al. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet* 2018; 392: 2280–87.
- 81 Ferrari MD, Diener HC, Ning X, et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet* 2019; 394: 1030–40.
- 82 Ruff DD, Ford JH, Tockhorn-Heidenreich A, et al. Efficacy of galcanezumab in patients with episodic migraine and a history of preventive treatment failure: results from two global randomized clinical trials. *Eur J Neurol* 2019; 27: 609–18.
- 83 MaassenVanDenBrink A, Meijer J, Villalón CM, Ferrari MD. Wiping out CGRP: potential cardiovascular risks. *Trends Pharmacol Sci* 2016; 37: 779–88.
- 84 Lambru G, Hill B, Murphy M, Tylova I, Andreou AP. A prospective real-world analysis of erenumab in refractory chronic migraine. *J Headache Pain* 2020; 21: 61.
- 85 Russo A, Silvestro M, Scotto di Clemente F, et al. Multidimensional assessment of the effects of erenumab in chronic migraine patients with previous unsuccessful preventive treatments: a comprehensive real-world experience. *J Headache Pain* 2020; 21: 69.
- 86 Schuster NM, Rapoport AM. New strategies for the treatment and prevention of primary headache disorders. *Nat Rev Neurol* 2016; 12: 635–50.
- 87 Reuter U, McClure C, Liebler E, Pozo-Rosich P. Non-invasive neuromodulation for migraine and cluster headache: a systematic review of clinical trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; 90: 796–804.
- 88 Sharpe L, Dudeney J, Williams AC de C, et al. Psychological therapies for the prevention of migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 7: CD012295.
- 89 Sullivan A, Cousins S, Ridsdale L. Psychological interventions for migraine: a systematic review. *J Neurol* 2016; 263: 2369–77.
- 90 Turner DP, Smitherman TA, Martin VT, Penzien DB, Houle TT. Causality and headache triggers. *Headache* 2013; 53: 628–35.
- 91 Di Lorenzo C, Coppola G, Sirianni G, et al. Migraine improvement during short lasting ketogenesis: a proof-of-concept study. *Eur J Neurol* 2015; 22: 170–77.
- 92 Ramsden CE, Faurot KR, Zamora D, et al. Targeted alteration of dietary n-3 and n-6 fatty acids for the treatment of chronic headaches: a randomised trial. *Pain* 2013; 154: 2441–51.
- 93 Bond DS, Vithiananthan S, Nash JM, Thomas JG, Wing RR. Improvement of migraine headaches in severely obese patients after bariatric surgery. *Neurology* 2011; 76: 1135–38.
- 94 Verrotti A, Agostinelli S, D'Egidio C, et al. Impact of a weight loss program on migraine in obese adolescents. *Eur J Neurol* 2013; 20: 394–97.
- 95 Bevilaqua-Grossi D, Gonçalves MC, Carvalho GF, et al. Additional effects of a physical therapy protocol on headache frequency, pressure pain threshold, and improvement perception in patients with migraine and associated neck pain: a randomised controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2016; 97: 866–74.

- 96 Luedtke K, Allers A, Schulte LH, May A. Efficacy of interventions used by physiotherapists for patients with headache and migraine-systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia* 2016; 36: 474–92.
- 97 Kim J, Cho S-J, Kim W-J, Yang KI, Yun C-H, Chu MK. Insufficient sleep is prevalent among migraineurs: a population-based study. *J Headache Pain* 2017; 18: 50.
- 98 Smitherman TA, Kuka AJ, Calhoun AH, et al. Cognitive-behavioral therapy for insomnia to reduce chronic migraine: a sequential bayesian analysis. *Headache* 2018; 58: 1052–59.
- 99 Li Y, Zheng H, Witt CM, et al. Acupuncture for migraine prophylaxis: a randomised controlled trial. *CMAJ* 2012; 184: 401–10.
- 100 LindeK,StrengA,JürgensS,etal.Acupunctureforpatientswith migraine: a randomised controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 2118–25.
- 101 Diener H-C, Kronfeld K, Boewing G, et al. Efficacy of acupuncture for the prophylaxis of migraine: a multicentre randomised controlled clinical trial. *Lancet Neurol* 2006; 5: 310–16.
- 102 Linde K, Allais G, Brinkhaus B, et al. Acupuncture for the prevention of episodic migraine. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 6: CD001218.
- 103 Smelt AFH, Louter MA, Kies DA, et al. What do patients consider to be the most important outcomes for effectiveness studies on migraine treatment? Results of a Delphi study. *PLoS One* 2014; 9: e98933.
- 104 Peres MFP, Silberstein S, Moreira F, et al. Patients' preference for migraine preventive therapy. *Headache* 2007; 47: 540–45.
- 105 Matchar DB, Harpole L, Samsa GP, et al. The headache management trial: a randomized study of coordinated care. *Headache* 2008; 48: 1294–310.
- 106 Buse DC, Gillard P, Arctander K, Kuang AW, Lipton RB. Assessing physician-patient dialogues about chronic migraine during routine office visits. *Headache* 2018; 58: 993–1006.
- 107 Veenstra P, Kollen BJ, de Jong G, Baarveld F, van den Berg JP. Nurses improve migraine management in primary care. *Cephalalgia* 2016; 36: 772–78.
- 108 Cowan R, Cohen JM, Rosenman E, Iyer R. Physician and patient preferences for dosing options in migraine prevention. *J Headache Pain* 2019; 20: 50.
- 109 Connor J, Rafter N, Rodgers A. Do fixed-dose combination pills or unit-of-use packaging improve adherence? A systematic review. *Bull World Health Organ* 2004; 82: 935–39.
- 110 Tassorelli C, Diener H-C, Dodick DW, et al. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults. *Cephalalgia* 2018; 38: 815–32.
- 111 Goadsby PJ, Dodick DW, Ailani J, et al. Safety, tolerability, and efficacy of orally administered atogepant for the prevention of episodic migraine in adults: a double-blind, randomised phase 2b/3 trial. *Lancet Neurol* 2020; 19: 727–37.
- 112 Lipton RB, Croop R, Stock EG, et al. Rimegepant, an oral calcitonin gene-related peptide receptor antagonist, for migraine. *N Engl J Med* 2019; 381: 142–49.
- 113 Croop R, Lipton RB, Kudrow D, et al. Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2021; 397: 51–60.
- 114 Ashina M, Doležil D, Bonner JH, et al. A phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of AMG 301 in migraine prevention. *Cephalalgia* 2012; 41: 33–44.
- 115 Vollesen ALH, Amin FM, Ashina M. Targeted pituitary adenylate cyclase-activating peptide therapies for migraine. *Neurotherapeutics* 2018; 15: 371–76.