

reMedia

neurologie



ZAOSTŘENO

Pokroky v léčbě migrény



MEDICAL TRIBUNE CZ

reMedia © reMedia



Ilustrační fotografie. Všechny osoby jsou modelem. Zdroj: shutterstock.com

ReMEDia

AJO-CZ-00509

**Vydavatel**

MEDICAL TRIBUNE CZ, s.r.o. | www.tribune.cz
Radlická 37/901, 150 00 Praha 5
e-mail: remedia@remedia.cz

Redakční zpracování příspěvků: PhDr. Nikola Homolová Richtrová, Ph.D.

Šéfredaktorka redakce: PhDr. Nikola Homolová Richtrová, Ph.D.

Odborná redaktorka: PharmDr. Kateřina Viktorová

Jazyková redaktorka: Mgr. Dagmar Fousková

Grafická úprava a o balíka:

David Weil, Petr Tkadlec, Barbara Fléglová, Ivan Hořejší

Reklama a marketing: Martin Tomsa

Senior konzultant: MUDr. Marta Šimůnková

Registrováno u Ministerstva kultury ČR
pod číslem MK ČR E 5372ISSN 0862-8947 | Praha 2023

© 2026 Medical Tribune CZ, s. r. o.

Žádná část z obsahu této publikace nesmí být kopírována a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování v jakékoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým nebo elektronickým, včetně pořízení fotokopíí, nahrávek, informačních databází na magnetických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv. Ke zhotovování a zasílání kopií stránek či jednotlivých článků je oprávněna pouze redakce časopisu. Vydavatel nenese zodpovědnost za údaje a názory autorů jednotlivých článků nebo inzercí. Současně si vyhrazuje právo na drobné stylistické úpravy článků.

Redakce při grafickém zpracování využívá podklady z shutterstock.com

Pokroky v léčbě migrény



Společnost Teva uspořádala v průběhu letošního května webinář s názvem Pokroky v léčbě migrény. Svoje zkušenosti s managementem terapie tohoto závažného invalidizujícího onemocnění prezentovali zahraniční odborníci. Role moderátorů mezinárodního odborného setkání se ujali profesor Dimos D. Mitsikostas z Aeginition Hospital v Aténách a MUDr. Tomáš Nežádal, Ph.D., z Ústřední vojenské nemocnice v Praze.

Skrytá zátěž – migréna a psychiatrické komorbidity

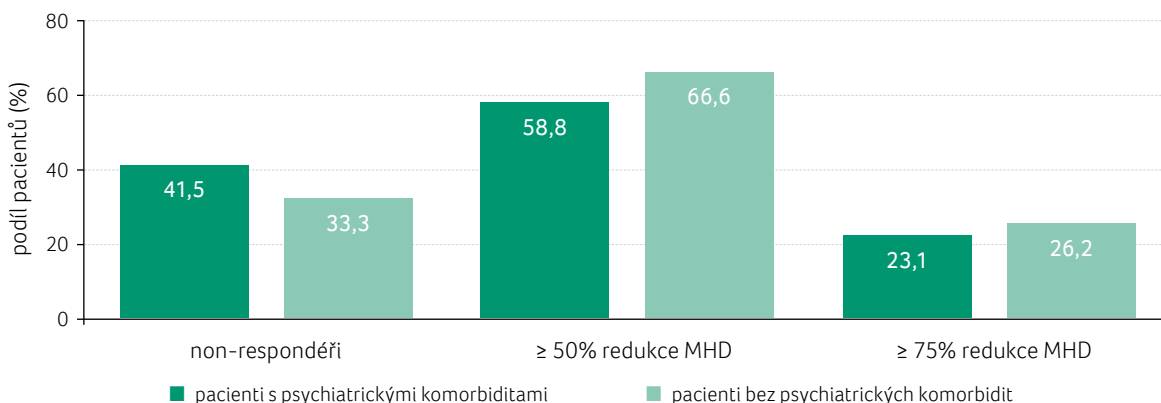
První téma představil Dr. Michalis Vekelis, MD, MSc, PhD, z organizace GRASP (Greek Research Alliance for the Study of Headache and Pain). Migréna a psychiatrické komorbidity představují velmi specifický jev a zdá se, že mezi nimi existuje obousměrná souvislost. Deprese je rizikovým faktorem pro migrénu a migréna je rizikovým faktorem pro depresi. Z tohoto důvodu jsou psychiatrické komorbidity u pacientů s migrénou mnohem častější. Úzkost se u těchto nemocných vyskytuje čtyřikrát až pětkrát častěji než v běžné populaci, deprese dvakrát až čtyřikrát častěji a poruchy spánku třikrát častěji [1–4].

Kombinace migrény a psychiatrických komorbidit je spojena se špatným klinickým obrazem. Setkáváme se s pacienty se zvýšenou frekvencí migrény, větším počtem dní s migrénou za měsíc (monthly migraine days, MMD), zvýšenou bolestí, větším omezením, významným rizikem chronifikace a s celkově horší kvalitou života [5]. Kombinovaná zátěž způsobená migrénou, bolestmi hlavy a psychiatrickými onemocněními se promítá do potíží v zaměstnání, ve vzdělávání, narušení společenského a rodinného života i do větší míry využívání zdrojů zdravotní péče. U pacientů se společným výskytem migrény a deprese nebo úzkosti je 18krát vyšší pravděpodobnost, že budou mít špatnou nebo velmi špatnou kvalitu života [6,7].

Na rozvoji migrény i deprese se podílejí neurotransmitery včetně CGRP (calcitonin gene-related peptide) a u obou onemocnění se používají některé stejné léky (antidepresiva, antikonvulziva, neuroleptika) nebo rovněž kognitivně-behaviorální terapie [8–17].

V případě CGRP, jehož mechanismus účinku je hojně využíván v léčbě bolestí hlavy, bylo též doloženo, že by mohl být markerem deprese [11]. Z tohoto důvodu byli do klíčových studií s monoklonálními protilátkami proti CGRP zahrnuti i někteří pacienti s depresí. V tomto směru jsou k dispozici *post hoc* analýzy nebo analýzy podskupin pro fremanezumab, erenumab a galkanezumab [18–20].

Na účinnost a bezpečnost fremanezumabu u pacientů s migrénou a těžkou depresí se zaměřila mezinárodní multicentrická studie UNITE, do níž bylo zařazeno více než 350 nemocných s oběma diagnózami [21]. Obě onemocnění musela trvat minimálně jeden rok před začleněním do studie. Po screeningu a měsíčním vyhodnocení byli pacienti randomizováni k subkutánnímu podávání placeba, nebo fremanezumabu v dávce 225 mg. Primárním cílovým ukazatelem byla průměrná změna frekvence migrény vyjádřená počtem MMD po třech měsících. Následně byla všem pacientům nabídnuta možnost zapojit se do otevřeného prodloužení studie, v jehož rámci všichni užívali fremanezumab ve čtvrtletní dávce 675 mg po dobu dalších tří měsíců. Sledovány byly i další parametry včetně skóre deprese, míry odpovědi na léčbu, kvality života, bezpečnosti a snášenlivosti. Výsledky byly jednoznačné. U pacientů, kteří užívali fremanezumab měsíčně po dobu tří měsíců, došlo k významnému snížení počtu MMD [22]. Rovněž v případě sekundárních cílových ukazatelů byly zaznamenány výsledky ve prospěch léčby fremanezumabem oproti placebo ve skóre HAM-D 17 (Hamiltonova škála pro hodnocení deprese) a PHQ-9 (pacientský dotazník závažnosti deprese) i HIT-6 (test vlivu bolesti hlavy) a CGI-S (škála závažnosti duševního onemocnění) [22].



GRAF 1 Účinnost – podíl pacientů, kteří nedosáhli žádné odpovědi, dosáhli ≥ 50% a ≥ 75% redukce počtu MHD oproti výchozí hodnotě; podle [23] – Vekelis, et al., 2023.

MHD – dny s bolestí hlavy za měsíc, monthly headache days

V rámci pokračovací léčby fremanezumabem v dávce 675 mg se stav pacientů dále zlepšoval ve všech parametrech, a to i u nemocných, kteří začínali s placebem. Studie UNITE prokázala také dobrý bezpečnostní profil léčby fremanezumabem [21].

Přednášející dále představil *post hoc* analýzu prospektivní multicentrické studie na základě dat z reálné praxe (real-world evidence, RWE) z řeckého registru. Autoři zkoumali účinnost fremanezumabu na psychiatrické komorbidity u pacientů s obtížně léčitelnou chronickou migrénou [23]. Analýza také potvrdila vysokou míru odpovědi na léčbu fremanezumabem u pacientů s psychiatrickými komorbiditami (graf 1).

Je nutné pamatovat na to, že migréna je progresivní neurologické onemocnění, které často přechází do chronické formy. Důležitá je tedy účinná prevence, jíž lze tento průběh změnit a u některých pacientů dosáhnout návratu z chronické formy zpět k epizodické, s menším počtem MMD, s dny bez bolesti hlavy a s mnohem lepší kvalitou života.

Lékaři by dále měli dodržovat péči zaměřenou na pacienta, která bere v úvahu, co nemocný potřebuje, jaké jsou jeho cíle, co očekává, a dokonce i to, jak by chtěl být léčen. U migrény je velmi důležitá adherence. Pacient by měl být spokojen s léčbou, kterou mu lékař nabídne, a měl by být ochoten v ní pokračovat, aby dosáhl dobrých výsledků v dlouhodobém horizontu.

Podstatné je zaměřit se na rozhovor s pacientem. Vždy je třeba postupovat individuálně a při souběžném výskytu migrény a psychiatrické komorbidity léčit obě tato onemocnění. Neméně důležité je průběžné informování pacienta během celé terapie.

Od důkazů k praxi – jak sedm let fremanezumabu v klinické praxi nově definuje standardy péče o pacienty s migrénou

Doktor Filipe Palavra z Univerzitní nemocnice v portugalské Coimbre seznámil účastníky webináře s RWE týkajícími se léčby fremanezumabem a s jejich dopadem na péči o nemocné s migrénou. Data z reálného světa mohou být užitečná pro pochopení toho, jak daný lék ovlivňuje každodenní klinickou praxi. Týká se to zejména populací pacientů s komorbiditami, specifických skupin nemocných a pacientů podstupujících souběžnou léčbu v podmínkách, kdy jsou kritéria léčby mnohem méně přísná než v klinických studiích.

V současné době dosáhla léčba fremanezumabem celosvětově již 1 140 000 pacientoroků. S ohledem na delší dobu expozice léčivému přípravku a mnohem širší rozmanitost populací vystavených léčbě během stejného období je proto důležité analyzovat stávající data, která v každodenní klinické praxi potvrzují terapeutický přínos spojený s používáním anti-CGRP terapie u pacientů s migrénou [24].

Dlouhodobá účinnost anti-CGRP monoklonálních protilátek byla doložena v praxi studií FRIEND3 zahrnující více než 500 pacientů léčených fremanezumabem po dobu 48 týdnů a ve studii EUREKA s téměř 2 500 pacientů s epizodickou nebo chronickou migrénou léčených anti-CGRP monoklonálními protilátkami po dobu dvou let, přičemž skoro dvě třetiny nemocných dosáhly klinicky významného zlepšení definovaného jako 50% nebo větší snížení počtu dnů s bolestí hlavy za měsíc (monthly headache days, MHD) [25,26]. Na uvedenou léčbu mohou někteří pacienti reagovat později [27]. V celoevropské studii PEARL, jež sledovala více než 1 000 pacientů po dobu 24 měsíců, byl pozorován jasný přínos spojený s léčbou fremanezumabem jak u epizodické, tak u chronické migrény. Efekt nastoupil rychle a udržel se po celou dobu 24 měsíců, přičemž nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní signály

[28,29]. Při přímém srovnání výsledků randomizovaných klinických studií (randomized clinical trials, RCT) s RWE u různých přípravků se zdá, že údaje o účinnosti v klinické praxi pro každou z monoklonálních protilátek jsou lepší než ty, které byly pozorovány v RCT [30–36]. Dalším důležitým aspektem, na který poukazují RWE, je to, že změna léčby bez ohledu na důvod může být rovněž spojena s klinickým přínosem. Přibližně u jedné pětiny pacientů dochází po „switchi“ ke snížení počtu MMD o více než 50 % [37].

Jak už bylo řečeno, migréna je většinou celoživotním onemocněním s častým výskytem komorbidit, především psychiatrických. Prospěch z léčby fremanezumabem prokázala studie UNITE při souběžném výskytu těžké deprese a migrény. Odpověď na terapii fremanezumabem se zdá být nezávislá na nadměrném užívání léků, a navíc není ovlivněna psychiatrickými komorbiditami. To je obzvláště relevantní v reálné klinické praxi, kde je nadměrné užívání léků velmi časté a nezdá se vyskytovat společně s dalšími komorbiditami, jež komplikují rozhodnutí o léčbě i očekávané výsledky [25].

Pokud jde o další častou komorbiditu, jíž je obezita, studie rovněž prokázaly přínos anti-CGRP monoklonálních protilátek. Přítomnost obezity se nezdá být spojena s odlišnou léčebnou odpovědí na fremanezumab ve srovnání s populacemi s normálním indexem tělesné hmotnosti (body mass index, BMI) [38,39]. RWE dále dokládají, že anti-CGRP monoklonální protilátky jsou účinné a bezpečné v populaci pacientů starších 65 let [40,41].

Je důležité zdůraznit koncept terapeutického okna příležitosti, neboť delší období bez účinné kontroly onemocnění jsou zřejmě spojena se sníženou pravděpodobností dosažení následně optimální odpovědi na léčbu [42]. Uvedený koncept potvrzuje studie PEARL – čím větší je počet dříve použitých preventivních léčebných postupů, tím nižší je pravděpodobnost dosažení účinné kontroly onemocnění [43]. Je třeba postupně přecházet od prevence atak onemocnění k prevenci jeho progresu a zvýšit standardy profylaxe migrény v době, kdy mají lékaři k dispozici účinné terapeutické nástroje. Profil nežádoucích účinků pozorovaný u anti-CGRP monoklonálních protilátek v reálné praxi zůstává v souladu s tím, co již bylo známo a potvrzeno v rámci RCT [44–46].

V rámci souhrnného zhodnocení a s ohledem na zkušenosti nashromážděné za posledních sedm let odborné společnosti a regulační orgány postupně zařadily anti-CGRP monoklonální protilátky mezi možnosti léčby první linie [47–51]. Při zvažování terapie tedy není nutné, aby pacient nejprve prošel řadou neúspěšných léčebných pokusů nebo ukončení léčby z důvodu nežádoucích účinků. Zřetelný je přínos anti-CGRP monoklonálních protilátek, pokud jsou nasazeny v ranější fázi onemocnění. Pacientům, kteří nereagují na jednu anti-CGRP terapii, může prospět přechod na jinou monoklonální protilátku proti CGRP. Pomocí správné léčebné strategie je možné dosáhnout optimální kontroly migrény.

Management migrény v různých fázích života ženy

Doktorka Adina Roceanu, MD, PhD, z Univerzitní nemocnice pro urgentní medicínu v Bukurešti na úvod své prezentace uvedla, že migréna znamená pro pacienty významnou zátěž a podle studie Global Burden of Disease z roku 2021 je třetí nejčastější příčinou DALY (roky ztracené v důsledku nemoci nebo předčasného úmrtí) mezi neurologickými onemocněními [52]. V roce 2021 byl rovněž zaznamenán nárůst prevalence migrény ve srovnání s 90. lety (o 1,6 %). Migréna se u žen vyskytuje o 72 % častěji ve srovnání s muži.

Migréna se může objevit nebo zhoršit již od první menstruace. Menstruační migréna představuje diagnózu uznanou Mezinárodní klasifikací bolestí hlavy (International Classification of Headache Disorders, ICHD). Od druhé klasifikace je uznávána jako menstruační migréna v případě migrény bez aury, dle třetí mezinárodní klasifikace bolestí hlavy (ICHD-3) však může být tato menstruační migréna zahrnuta i v případě migrény s aurou. Menstruační migréna postihuje značný počet žen z běžné populace, a to v rozmezí 4–8 %. Rozlišují se dvě podskupiny: čistá menstruační migréna, která se vyskytuje pouze v perimenstruačním období, a migréna související s menstruací, kdy se záchvaty vyskytují v perimenstruačním období, ale také v jiných fázích ženského cyklu [53,54].

Ženský reprodukční cyklus je regulován hypotalamo-hypofyzárně-ovariálním systémem prostřednictvím uvolňování estrogenu a progesteronu. Dochází k výkyvům v hodnotách těchto hormonů a k jejich zpětné regulaci za účelem řízení menstruačního cyklu, těhotenství, poporodního období, perimenopauzy a menopauzy. Profesorka MacGregor se dlouhodobě zaměřuje na menstruační migrénu a prokázala inverzní vztah mezi koncentrací estrogenu a migrenózními záchvaty. Pokles hodnot estrogenu je spojen s vysokým počtem dní s migrénou [55].

Perimenstruační ataky se liší od ostatních záchvatů. Pravděpodobně nejsou jen dalším typem migrény a je možné porovnat rysy perimenstruačních záchvatů s rysy neperimenstruačních atak a také s charakteristikami záchvatů migrény u mužů. Bylo zjištěno, že trvání perimenstruačních záchvatů je o 37–50 % delší oproti neperimenstruačním atakám. Míra recidivy u perimenstruačních záchvatů je vyšší a je u nich zaznamenána nižší odpověď na léčbu. Z tohoto důvodu ženy užívají více léků a hrozí vysoké riziko vzniku bolestí hlavy z nadužívání medicíny (medication overuse headache, MOH) [56–58]. Skupina výzkumníků z Leidenu nedávno provedla velmi zajímavou studii, která porovnávala perimenstruační a neperimenstruační migrenózní záchvaty s využitím elektronického deníku pacientek, a její zjištění potvrdila, že perimenstruační ataka má delší trvání a vyšší závažnost. Rovněž existuje zvýšené riziko recidivy a užívání triptanů i nesteroidních protizánětlivých léků (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID). U tohoto typu perimenstruačních záchvatů se také častěji vyskytují fobofobie, fonofobie a méně aury [57]. Lze tedy konstatovat, že potřebujeme profylaktickou léčbu specifickou pro ženy. Často se setkáváme s perimenstruačním syndromem, který se vyskytuje souběžně s menstruační migrénou a zahrnuje depresi, úzkost, záchvaty pláče, potíže s myšlením, letargii, bolesti zad, citlivost prsou, otoky a nevolnost. Studie z roku 2018 hodnotila výskyt perimenstruačního syndromu u pacientek s menstruační migrénou. Práce nezjistila žádný rozdíl v počtu subjektivně uváděných příznaků mezi pacientkami s menstruační migrénou a bez ní; mohlo by se jednat o odlišné mechanismy [59].

Jaké jsou tedy možnosti léčby u osob s menstruační migrénou? Neměli bychom opomíjet nefarmakoterapeutické přístupy, jako jsou úprava životního stylu, behaviorální přístup, restriktivní dieta, omezení konzumace alkoholu, podpora pravidelného spánkového režimu, a dále symptomatickou léčbu. Z léků je k dispozici standardní akutní a preventivní medikace, ale užitečné by mohly být i hormonální terapie [60–62]. V recentním odborném článku jsou shrnuty klíčové léčebné postupy, které lze u menstruační migrény použít a které vyplývají z relevantních studií na dané téma [63].

Pro terapii menstruační migrény jsou vhodné triptany s delším biologickým poločasem (např. frovatriptan) i rychle působící triptany (např. zolmitriptan). Užívání se zahajuje dva

dny před menstruací a v léčbě se pokračuje po dobu pěti až sedmi dnů. Lze použít také NSAID, rovněž jeden až dva dny před menstruací. Z dalších možností jsou to hormonální terapie i anti-CGRP monoklonální protilátky. Účinnost v léčbě menstruační migrény byla doložena pro fremanezumab *post hoc* analýzou studie FOCUS [64]. Analýzy podskupin podle věku a pohlaví potvrdily u pacientů s obtížně léčitelnou migrénou snížení průměrného měsíčního počtu migrenózních epizod a průměrného počtu MHD v závislosti na věku, a to bez ohledu na pohlaví. Dále došlo ke zlepšení kvality života pacientů a k redukci míry invalidity ve všech těchto podskupinách, a to při měsíční i čtvrtletní aplikaci fremanezumabu oproti placebu.

Podobné výsledky přinesly *post hoc* analýzy studií EVOLVE-1 a EVOLVE-2 v případě galkanezumabu. Autoři zjistili, že galkanezumab byl účinný v prevenci migrény u žen s perimenstruačními bolestmi hlavy [65].

Kombinovaná hormonální antikoncepce obsahuje jak estrogen, tak progestin a může stabilizovat hormonální výkyvy a snížit frekvenci menstruační migrény. V případě aury je třeba postupovat opatrně, protože tyto přípravky jsou kvůli riziku cévní mozkové příhody kontraindikovány. V takovém případě lze použít antikoncepci obsahující pouze progesteron nebo jiné nehormonální metody. Dalším problémem je týdenní perioda, kdy se hormonální léčba vynechává. Interval bez hormonů v tradičním režimu kombinované antikoncepce vede k bolestem hlavy způsobeným vysazením estrogenu [66]. V této situaci je možné použít hormonální antikoncepci s nepřetržitým nebo prodlouženým cyklem.

Během těhotenství klesá frekvence záchvatů migrény bez aury ve druhém a třetím trimestru díky stabilní vysoké koncentraci estrogenu. Migréna s aurou může v průběhu gravidity přetrvávat a mohou nastat komplikace v podobě hypertenze, preeklampsie nebo peripartální cévní mozkové příhody. U těhotných žen lze použít nefarmakologické přístupy a případně triptany k akutní léčbě. Po porodu může dojít k opětovnému výskytu migrény poté, co byla ve druhém a třetím trimestru stabilnější. Kojení obvykle působí proti migréně ochranně. Při kojení lze využít konkrétní NSAID [63]. Mezi nefarmakologické přístupy řadíme neuromodulaci, konkrétně neinvazivní neuromodulační techniky, jako jsou stimulace *nervus vagus*, transkraniální magnetická stimulace, externí stimulace trojklaného nervu a v poslední době také elektrická neurostimulace umístěná na paži (remote electrical neuromodulation, REN), jež vede k posílení inhibiční dráhy bolesti. Tato metoda může být aplikována i u adolescentů a těhotných žen. Jelikož se jedná o invazivní léčbu, používá se pouze u chronické migrény. Mezi další léčebné postupy, které bychom měli zvážit, patří kognitivně-behaviorální terapie, relaxační terapie s biofeedbackem nebo tzv. mindfulness terapie. Uvedené metody by měly být kombinovány individuálně [67].

V perimenopauze dochází ke zvýšení frekvence a závažnosti migrény v důsledku nepravidelného cyklu a hormonální nestability. V menopauze se však migréna bez aury obvykle stabilizuje a dochází ke zlepšení. Naopak migréna s aurou se může zhoršit. V některých případech by hormonální substituční terapie mohla zmírnit jak vazomotorické příznaky spojené s návaly horka, tak i migrénu vyvolanou poklesem estrogenu, zejména u migrény s aurou. A protože mnoho žen v menopauze trpí také depresí, lze podávat antidepresiva (SSRI a SNRI) [63]. V tomto období lze tedy využít hormonální, nehormonální i nefarmakologickou léčbu. Každou pacientku je třeba posuzovat individuálně a terapii přizpůsobit na míru. Studie z reálného prostředí na základě

dat z řeckého registru zkoumala účinnost fremanezumabu v profylaxi migrény u pacientek v premenopauze a postmenopauze. Přínos fremanezumabu je srovnatelný u obou těchto populací, pokud jde o počet MHD, intenzitu bolesti a také užívání akutní medikace [68].

Závěrem přednášející shrnula, že migréna představuje rozšířené neurologické onemocnění, které postihuje ženy zejména v reprodukčním věku a je významnou příčinou invalidity mladých žen ve věku 15–49 let. Významně ovlivňuje kvalitu života, pracovní výkonnost i sociální interakce. Prevalence migrény se v jednotlivých životních fázích liší v důsledku hormonálních změn, přičemž vrcholů dosahuje v pubertě, v plodném věku a v perimenopauze.

Osa mozek–střevo ve vztahu k migréně

Profesorka Koraljka Bačić Baronica, MD, PhD, z Univerzitní nemocnice Sveti Duh v chorvatském Záhřebu se v prezentaci zamýšlela nad fyziologickými procesy na ose mozek–střevo, kde mozek ovlivňuje pohyb, funkci a sekreci střeva a střevo má na druhé straně vliv na emoce, chování, kognici a nocipecpi. Děje se tak prostřednictvím komplexní interakce neuroanatomických, imunologických a neuroendokrinních drah [69]. Na komunikaci na této ose se podílejí miliardy bakterií žijících ve střevě, které se souhrnně nazývají mikrobiota. Jejich genom je 150krát větší než genom lidský, a proto je často nazýváme superorganismem. Ačkoliv jsou neviditelné, mají zásadní vliv na naše zdraví, zejména na centrální nervový systém (CNS). Jsou důležité pro zrání lidského CNS, ale také pro enterický nervový systém a hrají důležitou roli i při formování našeho imunitního systému [70,71].

Nerovnováha mezi ochrannými a škodlivými bakteriemi ve střevě se nazývá dysbióza. CNS reaguje na stres a tato reakce ovlivňuje střevní homeostázu, což vede k dysbióze. Tento stav pak může být příčinou rozvoje ulcerózní kolitidy a syndromu dráždivého tračníku i dalších poruch gastrointestinálního systému. Dysbióza je však také spojena s řadou neurologických poruch včetně migrény [71]. Epidemiologické studie ukazují, že dysbióza souvisí s mnoha patologickými stavy gastrointestinálního systému, a víme rovněž to, že migréna je často doprovázena nevolností a zvracením [72]. Pacienti s migrénou jsou tedy v některých případech stále nedostatečně kontrolováni a nedostatečně léčeni. Vše ukazuje na roli střeva v těchto procesech, a proto je nutné pochopit význam propojení střeva a mozku.

Různé druhy bakterií ve střevě produkují různé neurotransmitery. Například 90 % serotoninu pochází ze střeva a bakterie produkují také kyselinu gama-aminomáselnou (gama-aminobutyric acid, GABA) a některé prekurzory dopaminu. Dále vyrábějí mastné kyseliny s krátkým řetězcem (short-chain fatty acid, SCFA), modulují imunitní systém a komunikují s enterickým nervovým systémem [70,71,73]. SCFA jsou z neurologického hlediska nejdůležitějším produktem střevního mikrobiomu. Vznikají bakteriální fermentací vlákniny z potravy, kterou jíme. První z nich je butyrát, který slouží jako zdroj energie pro kolonocyty. Snižuje koncentraci prozánětlivých cytokinů a posiluje jak střevní, tak hematoencefalickou bariéru. Druhou je propionát, který přímo prochází hematoencefalickou bariérou, působí na astrocyty a mikroglie a reguluje neurozáněť. Poslední se nazývá acetylát a vysílá signály do hypotalamu, aby reguloval chuť k jídlu a metabolismus. Vyčerpání těchto SCFA v daném biotopu přímo narušuje homeostázu střeva a mozku [71,74].

Střevní bakterie nejen chrání mozek pomocí SCFA, ale obsahují také speciální gramnegativní bakterie. Ve své vnější

membráně mají lipopolysacharidy (LPS), které ve zdravém střevě zůstávají v jeho lumen, při syndromu propustného střeva jsou však tyto těsné spoje narušeny. LPS se tak dostává do krevního řečiště a aktivuje Toll-like receptory 4 (TLR4) na imunitních buňkách a trigeminálních neuronech. To vede k upregulaci CGRP a prozánětlivých cytokinů a má za následek periferní a centrální senzibilizaci trigeminálního cévního systému. LPS tedy spouští stejnou neurozánětlivou kaskádu, kterou se při migréně snažíme blokovat [75,76]. Jedna ze studií přímo dokumentovala únik LPS u pacientů s MOH [76]. Výsledky doložily zvýšené hodnoty LPS u pacientů s chronickou migrénou a MOH ve srovnání s epizodickou migrénou nebo kontrolní skupinou. Rovněž byly zjištěny významně zvýšené koncentrace CGRP u chronické migrény ve srovnání s epizodickou migrénou i zvýšené hodnoty prozánětlivých markerů. Detoxifikace má tedy klinický význam, zmírňuje střevní zánět zprostředkovaný LPS. Probiotika a dietní intervence podle těchto výsledků mohou modulovat osu střevo–mozek, což pravděpodobně otevírá i nové terapeutické možnosti.

Dysbiózu může způsobit chronické užívání NSAID, nadužívání antibiotik, nevhodná strava, stres, ale také samotná migréna, protože se jedná o obousměrný vztah. Dysbióza současně redukuje množství SCFA a zvyšuje množství LPS. Samotná migréna může dysbiózu prohlubovat, což vysvětluje, proč má chronická migréna tendenci se zhoršovat.

CGRP se exprimuje v eferentních vláknech trojklaného nervu, ale také v enterických neuronech, kde reguluje motilitu střev a přenos bolestivých signálů. Při experimentu s myši zcela bez mikrobioty byly jejich koncentrace CGRP výrazně zvýšeny, zejména u samic. To představuje přímou experimentální souvislost mezi absencí zdravé mikrobioty a zesíleným vnímáním bolesti. V klinické praxi rovněž pozorujeme, že migréna postihuje ženy třikrát častěji než muže. Prozánětlivé bakterie tedy přímo spouštějí uvolňování CGRP z trigeminálních zakončení prostřednictvím TRP (transient receptor potential) kanálů, které jsou citlivé na bakteriální metabolity a LPS. Dysbióza tak zvyšuje hodnotu CGRP v trigeminálním gangliu a snižuje prahovou hodnotu pro vznik migrény ještě předtím, než se objeví jakýkoliv spouštěč. Systém je již senzibilizován. Z klinického hlediska to znamená, že mikrobiom může být neinvazivním nástrojem pro modulaci CGRP; změny stravy a probiotika mohou pomoci upravit snížený tonus hladkého svalstva způsobený CGRP, a to otevírá novou léčebnou možnost vedle anti-CGRP terapií [73].

V lumen střeva se nachází enterický nervový systém s pěti miliony neuronů, tzv. druhý mozek. Obsahuje enterochromafinní buňky, které jsou hlavními producenty serotoninu v těle. Ty jsou aktivovány metabolity střevních bakterií a lokálně uvolňují serotonin, jenž aktivuje vagální eferentní vlákna. Signál putuje přes vagus do mozkového kmene a prostřednictvím sestupných modulačních drah může ovlivňovat trigeminální systém bolesti.

Ve zdravém střevě mají tyto signály uklidňující a analgetický účinek, v dysbiotickém střevě jsou však prozánětlivé a zvyšují vnímání bolesti. V průběhu času se kvůli neustálému přílivu těchto signálů stává trigeminální systém přecitlivějším. *Nervus vagus* přenáší přibližně 80 % informací aferentně ze střeva do mozku. Jedná se o přímou anatomickou cestu, jíž se zánět střeva, produkty dysbiózy a metabolity mikrobiomu mohou dostat do mozkového kmene a ovlivnit modulaci bolesti [71,77–79].

Ve střevě probíhá také většina imunitních aktivit našeho těla, nachází se zde asi 70 % imunitní tkáně označované

1 LUMEN STŘEVA	2 STŘEVNÍ BARIÉRA	3 SYSTÉMOVĚ	4 VSTUP DO CNS	5 ATAKA
● ↓ butyrát → selhání těsných spojů, selhání potlačení zánětu ● přímá modulační exprese CGRP ● ↓ tryptofan → ↓ serotonin, prozánětlivá diverze	● lipopolysacharidy přecházejí do portálního oběhu ● mastocyty uvolňují histamin a mediátory	● TLR4 → IL-1β, TNFα, IL-6, CXCL8 ● vyčerpání serotoninu v trombocytech; aktivace hematoencefalické bariéry	● narušení hematoencefalické bariéry; aktivace mikroglíí ● zvýšení hodnoty CGRP v trigeminálním gangliu	● senzibilizace spouštěcího systému nad prahovou hodnotu ● korová šířící se deprese + meningeální aktivace → chronifikace

OBR. 1 Jak dysbióza ovlivňuje trigeminovaskulární systém; podle [73,75,81] – Arzani, et al., 2020; Vuralli, et al., 2024; Gorenshstein, et al., 2025.

CGRP – calcitonin gene-related peptide; CNS – centrální nervový systém; CXCL8 – chemokinový ligand 8 s motivem C-X-C; IL – interleukin; TLR4 – Toll-like receptor 4; TNFα – tumor nekrotizující faktor alfa

jako GALT (střevní lymfatická tkáň, gut-associated lymphoid tissue). Zdravá mikrobiota podporuje aktivitu regulačních T buněk a protizánětlivých dendritických buněk. Tyto kas-kády vedou k uklidnění trojklaného nervu, normální koncentraci CGRP a absenci senzibilizace na migrénu. Dysbióza má opačné účinky [73,80].

Jde tedy o začarovaný kruh na ose mozek–střevo, který migrénu nejen spouští, ale také ji chronizuje. Stres aktivuje osu hypotalamus–hypofýza–nadledviny (hypothalamic–pituitary–adrenal, HPA) a dochází ke zvýšení hodnoty kortizolu, což zapříčiňuje dysbiózu. Již popsanou cestou dochází k upregulaci CGRP a zesílení periferní i centrální senzibilizace. Samotná migréna je stresorem, který reaktivuje osu HPA a cyklus se opakuje. Migrenózní záchvat navíc zhoršuje regulaci střev a podporuje dysbiózu. Každá ataka tak připravuje půdu pro další ataku, aniž by se tento kruh přerušil, a epizodická migréna přechází do chronické formy (**obr. 1**). Zvládání stresu u migrény není tedy jen prázdnou radou. Zaměření se na střevní osu HPA prostřednictvím stravy, probiotik a zmírňování stresu může zpomalit chronifikaci onemocnění [73,75,81].

Souvislostí mezi dysbiózou a migrénou se zabývalo mnoho prací. Některé novější studie a výzkumy na zvířatech naznačují možnou příčinnou souvislost, u lidí se stále zkoumá. Na dysbiotický vzorec u migrény poukazují také tři přehledové články z loňského roku [81–83]. Některé RCT přinášejí výsledky týkající se intervencí zaměřených na mikrobiom u migrény. První studie se zabývá suplementací probiotik [84]. Probiotika byla podávána 79 pacientům po dobu osmi týdnů. Studie prokázala významné snížení počtu MMD, zmírnění závažnosti záchvatů a redukci skóre invalidity. Autoři však dospěli k závěru, že k potvrzení těchto pozorování je zapotřebí dalšího výzkumu. Další studie používala synbiotika, což jsou kombinace probiotik a prebiotik [85]. Suplementace synbiotiky vedla k významnému snížení frekvence záchvatů a koncentrace zonulinu – markeru střevní propustnosti. Jedná se o jedinou RCT zaměřenou na migrénu, která přímo spojuje klinické zlepšení s měřitelným snížením střevní propustnosti. Studie o eliminační dietě ukázala pokles počtu migrenózních záchvatů [86]. Byla to první zkřížené randomizovaná studie u pacientů s migrénou, která prokázala, že dietní omezení založené na protilátkách imunoglobulinu G (IgG) je účinnou strategií k redukci frekvence atak migrény. Poslední práce se zaměřila na transplantaci střevní mikro-

flóry, již autoři navrhuji jako budoucí terapeutický směr, jsou však třeba další rozsáhlejší studie [87].

Co tedy můžeme na základě těchto skutečností dělat v naší klinické praxi? Můžeme si vyžádat podrobnou gastrointestinální anamnézu našich pacientů, zejména těch, kteří mají nějaké potíže, především syndrom dráždivého tračníku, celiakii nebo potravinové intolerance. U pacientů, u nichž léčba selhává, bychom měli provést screening na markery střevní propustnosti. Samozřejmě lze doporučit změny životního stylu a stravy, poskytnout poradenství ohledně vyloučení známých potravinových spouštěčů, které mění střevní flóru, a podpořit pravidelné stravování, neboť nepravidelné stravovací návyky narušují cirkadiánní rytmy mikrobiomu [84,85].

Léčba migrény u pacientů s mnohočetnými komorbiditami

Docentka Nikolett Szabó, MD, PhD, z Univerzity v Szegedu, Maďarsko, se zabývala nejčastějšími komorbiditami migrény a rolí anti-CGRP terapie u těchto pacientů na základě RCT i RWE. Je známa silná genetická korelace mezi migrénou a psychiatrickými poruchami, autoimunitními onemocněními, a také kardiovaskulárními a metabolickými chorobami i onemocněními mozku. Rovněž další komorbidit bez genetických souvislostí mohou zhoršovat příznaky migrény. Prevalence deprese u pacientů s migrénou je velmi vysoká, některé studie uvádějí až 80 %, obvykle se hovoří přibližně o 40 %. Prevalence úzkostných poruch se pohybuje kolem 50 %. Téměř třetina pacientů s migrénou může trpět metabolickým syndromem [88–91].

Počet let strávených v pracovní neschopnosti u pacientů s migrénou je ve srovnání s tenzními bolestmi hlavy extrémně vysoký a týká se především mladé populace. Z novějších studií vyplývá, že deprese, pracovní neschopnost způsobená depresí i její prevalence rostou, a to zejména u žen. Migréna a deprese sdílejí podobné patofyziologické mechanismy a společně mohou zvyšovat zátěž spojenou s onemocněním [92,93].

Co se týče metabolických onemocnění, je ve srovnání se zdravými jedinci u pacientů s migrénou zvýšena koncentrace inzulinu, což vede k dalším metabolickým změnám [94]. V prospektivní kohortové studii bylo zjištěno, že extrémně nízký BMI přímo koreluje s migrénou. Autoři zohlednili také poměr a rozložení tělesného tuku a potvrdili souvislost s obvodem pasu [95]. U pacientů s abdominální obezitou je

tedy vyšší pravděpodobnost, že budou trpět migrénou jako komorbidním onemocněním.

„Migréna je jen špičkou ledovce a léčit ji pouze jako bolest hlavy bohužel není správná volba,“ upozornila přednášející. Je nutné zohlednit základní onemocnění, jako jsou poruchy endokrinního systému, gastrointestinálního traktu, problémy se spánkem a neuropsychiatrické poruchy, a rovněž faktory životního prostředí a životního stylu.

Jak už bylo zmíněno, významné výsledky u pacientů s migrénou a depresivní poruchou přinesl fremanezumab ve studii UNITE [21]. U obou onemocnění je mj. výrazně zvýšena koncentrace CGRP, anti-CGRP terapie je tedy u těchto nemocných účinná. Ve studii FRIEND3 zveřejnilo 28 italských center údaje z 48týdenního sledování pacientů s epizodickou migrénou s vysokou frekvencí atak a pacientů s chronickou migrénou, u nichž selhaly alespoň tři předchozí preventivní léčby, léčených fremanezumabem [25]. Po 12. týdnu došlo k významnému snížení počtu MMD, spotřeby analgetik a ke zlepšení kvality života nemocných. Míra odpovědi na léčbu byla vysoká i u pacientů s více komorbiditami a psychiatrickými poruchami, fremanezumab byl dobře tolerován. Subanalýza celoevropské RWE studie PEARL u pacientů, u nichž selhaly alespoň tři předchozí preventivní léčby, potvrdila snížení počtu MMD o více než 50 % [96]. Výsledky potvrzují význam a efektivitu fremanezumabu i u nemocných s mnoha předchozími léčebnými režimy.

Hyperinzulinismus představuje klíčovou součást migrény. Tento jev zesiluje CGRP signální dráhu a je příčinou mitochondriální dysfunkce. Zejména obezita a inzulinová rezistence jsou spojeny s vyšší frekvencí migrenózních atak [94]. Problém s metabolismem glukózy se týká především seniorů. Na tuto populaci se zaměřila studie, která zahrnuje téměř 200 pacientů s mediánem věku 68 let a běžnými degenerativními komorbiditami, jako jsou dyslipidemie, hypertenze a diabetes mellitus, a také s anamnézou ischemických kardiovaskulárních onemocnění [97]. U těchto pacientů se častěji používaly terapie zaměřené proti CGRP a snížení počtu MMD bylo podobné. Fremanezumab navíc vykazoval nejnižší míru nežádoucích účinků. U pacientů s diabetes mellitus kvůli zpomalenému vyprazdňování žaludku, změnám metabolismu a změnám v prokrvení podkoží mnoho perorálních terapií selhává [98]. Neexistují však žádné studie, které by dokládaly zhoršení diabetu při léčbě anti-CGRP terapií.

Také obezitu je třeba zvažovat jako spouštěcí faktor, ale i faktor ovlivňující léčbu migrény. Výsledky nejnovější studie nasvědčují tomu, že agonista receptoru glukagonu podobného peptidu 1 (GLP-1) může podporovat léčbu bolestí hlavy a neuroprotektu [99]. Údaje o společném použití fremanezumabu a agonisty receptoru GLP-1 jsou však zatím omezené a je potřebný další výzkum. Experimentální práce na zvířecím modelu z roku 2021 ukázala, že agonisté receptoru GLP-1 aktivují receptory GLP-1 na mikrogliích v mozkovém kmeni, čímž potlačují zánět a snižují přecitlivělost (alodynii) u chronické migrény [100].

„Důkazy z RCT i RWE potvrzují účinnost a bezpečnost fremanezumabu, při plánování a zahájení léčby pacientů s migrénou musíme však brát v úvahu také metabolická onemocnění, psychiatrická onemocnění a další komorbidity,“ shrnula docentka Szabó.

Perspektivy napříč zeměmi – klinická doporučení pro časnou a účinnou léčbu migrény

Docent Andrej Fabjan, MD, PhD, z Univerzitního klinického centra v Lublani, Slovinsko, otevřel téma optimalizace léčby

migrény prostřednictvím včasného nasazení vysoce účinných nových cílených léků.

Migréna představuje globální zdravotní a ekonomickou zátěž také z toho důvodu, že postihuje zejména osoby v produktivním věku. Je proto třeba proaktivní přístup k tomuto onemocnění. Při navrhování léčebné strategie je žádoucí vyvážit cíle akutní a preventivní léčby. V případě akutního záchvatu se jedná o úlevu od bolesti do dvou hodin po podání léku a trvalou úlevu po dobu až 48 hodin bez recidivy, o vymizení příznaků spojených s migrénou (nauzea, fotofobie, fonofobie aj.) a o obnovení schopnosti pracovat a vést normální společenský život. Preventivní cíle se zaměřují na modifikaci průběhu onemocnění – snížení počtu MMD alespoň o 50 %, zmírnění závažnosti a zkrácení doby jednotlivých záchvatů, zlepšení kvality života a omezení invalidity související s migrénou, snížení potřeby akutní medikace a zabránění MOH, prevenci přechodu do chronické formy [44,101–103].

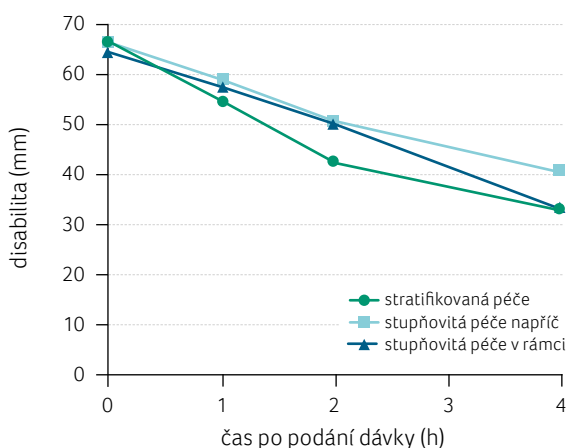
Jak tedy mezinárodní guidelines přesně definují, kdy by pacient měl zahájit preventivní léčbu? Mezi americkými a evropskými doporučeními jsou určité rozdíly. Americké doporučené postupy (American College of Physicians/American Headache Society, ACP/AHS) [101] strukturované na základě frekvence záchvatů a míry zhoršení kvality života důrazně doporučují zahájit prevenci při šesti nebo více dnech s bolestí hlavy za měsíc, nebo dokonce již při třech až čtyřech dnech, pokud je každá ataka doprovázena závažným zhoršením kvality života. Naopak evropské doporučené postupy (European Headache Federation, EHF) [103] stanovují flexibilnější prahovou hodnotu a EHF doporučuje preventivní léčbu již při dvou nebo více dnech s migrénou za měsíc, pokud tyto dny významně zhoršují kvalitu života pacienta. Pokyny se shodují v tom, že 100 % pacientů s chronickou migrénou by mělo být léčeno. Jedná se o nemocné s nejzávažnějším průběhem, kteří mají alespoň 15 dnů s bolestmi hlavy za měsíc, z nichž většina má charakter migrény.

Výběr léku k dosažení léčebných cílů vyžaduje vyvážení charakteristik pacienta (komorbidit ad.) a polyfarmakoterapie na jedné straně a charakteristik migrény a profilu nežádoucích účinků samotného přípravku na straně druhé. V každodenní praxi je však významný také ekonomický faktor. Úkolem lékařů je tedy poskytnout zdravotním pojišťovnám data, která prokážou, že léčba časná a vysoce účinná (stratifikovaná péče) je pro systém mnohem nákladově efektivnější než léčba vedená starším způsobem (stupňovitá péče).

Stupňovitá péče představuje přístup ovlivněný finanční náročností léčby. Tento proces se může protahovat na měsíce či roky, kdy pacient zůstává na suboptimální léčbě, a může mj. dojít k přechodu z epizodické migrény do chronické formy. Stratifikovaná péče je moderním přístupem, při němž lékař přizpůsobuje intenzitu léčby počáteční závažnosti onemocnění a míře postižení pacienta od jeho první návštěvy ambulance [103–105]. Rozdílnost přístupů dokládá průlomová studie z roku 2000, v níž autoři sledovali pacienty s šesti po sobě jdoucími záchvaty a náhodně je rozdělili buď do skupiny se stratifikovanou péčí, nebo do dvou skupin se stupňovitou péčí a potvrdili, že stratifikovaná péče je statisticky významně účinnější (graf 2) [105].

Jednotlivé země se také liší úhradovými kritérii pro anti-CGRP terapii. Účinnost anti-CGRP léčby ve srovnání se standardní perorální terapií doložila řada RCT [106–108].

Data z RWE i RCT shromážděná do rozsáhlých systematických přehledů a metaanalýz potvrzují tento klinický konsenzus. Rozsáhlá síťová metaanalýza zahrnující 74 RCT a necelých 33 000 pacientů ukázala, že anti-CGRP mono-



GRAF 2 Efektivita stratifikované péče; podle [105] – Lipton, et al., 2000.

klonální protilátky mají nejlepší celkový profil bezpečnosti a účinnosti ze všech preventivních tříd léků a ve srovnání s placebem nevykazují zvýšení výskytu nežádoucích účinků [109]. Z řady dalších prací přednášející jmenoval německou práci z letošního roku, která potvrdila, že setrvávání na léčbě anti-CGRP monoklonálními protilátkami po šesti měsících dosahuje téměř 90 % oproti 34 % u standardní perorální léčby [110].

Počáteční náklady na anti-CGRP terapii se mohou zdát vysoké. V celkovém ekonomickém obrazu ale přímé náklady představují ve skutečnosti pouze 7 % všech nákladů, zbývajících 93 % tvoří náklady nepřímé, především absence v práci a přítomnost na pracovišti i ve stavu nemoci. Nákladově efektivní pak nejsou jen pacienti s velmi výraznou odpovědí na anti-CGRP léčbu, ale také ti s částečnou odpovědí, u nichž došlo k 30–50% snížení počtu MMD [111–113]. Navíc počet pacientů, u nichž selhaly dvě nebo více předchozích preventivních terapií a které je třeba léčit anti-CGRP terapií, aby u nich došlo k více než 50% snížení počtu MMD, je velmi nízký – 2,7–6,0 osoby [114].

Literatura

- [1] Dresler T, Caratuzzo S, Guldorf K, et al. Understanding the nature of psychiatric comorbidity in migraine: a systematic review focused on interactions and treatment implications. *J Headache Pain* 2019; 20: 51.
- [2] Stepień A, Domitrz I, Kozubski W, et al. Experts and national consultants' recommendations regarding management of patients treated for migraine with comorbid depression. *Diagnosis. Therapeutic Strategies. Part 2. Psychiatr Pol* 2022; 56: 711–728.
- [3] Burch RC, Buse DC, Lipton RB. Migraine: Epidemiology, Burden, and Comorbidity. *Neurol Clin* 2019; 37: 631–649.
- [4] Smitherman TA, Penzien DB, Rains JC. Migraine and psychiatric comorbidity. *Psychiatr Times* 2013; 30: 1.
- [5] Driessen MT, Cohen JM, Patterson-Lomba O, et al. Real-world effectiveness of fremanezumab in migraine patients initiating treatment in the United States: results from a retrospective chart study. *J Headache Pain* 2022; 23: 47.
- [6] Zebeholzer K, Gall W, Wöber C. Use and overuse of triptans in Austria – a survey based on nationwide healthcare claims data. *J Headache Pain* 2016; 17: 15.
- [7] Minen MT, Tanev K. Influence of psychiatric comorbidities in migraineurs in the emergency department. *Gen Hosp Psychiatry* 2014; 36: 533–538.
- [8] Gasparini CF, Griffiths LR. The biology of the glutamatergic system and potential role in migraine. *Int J Biomed Sci* 2013; 9: 1–8.
- [9] Aggarwal M, Puri V, Puri S. Serotonin and CGRP in migraine. *Ann Neurosci* 2012; 19: 88–94.
- [10] Hasler G. Pathophysiology of depression: do we have any solid evidence of interest to clinicians? *World Psychiatry* 2010; 9: 155–161.
- [11] Mathé AA, Agren H, Lindström L, Theodorsson E. Increased concentration of calcitonin gene-related peptide in cerebrospinal fluid of

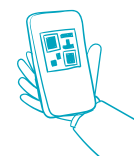
Jaké jsou klíčové skupiny pacientů, které by ze včasné intervence pomocí anti-CGRP léčby měly největší prospěch? Jsou to především pacienti s epizodickou migrénou s vysokou frekvencí záchvatů a s chronickou migrénou i nemocní s tendencí k progresi do chronické migrény. Dále pacienti s MOH, kde studie ukázaly, že zavedení anti-CGRP léčby i při absenci předchozí detoxifikace přináší podobné výsledky jako při jejím absolvování. Řadíme sem pacienty s opakovanými předchozími neúspěchy v preventivní léčbě a s prokazatelně modifikovatelnými rizikovými faktory pro progresi migrény, jako jsou deprese, obezita, alodynie. V neposlední řadě jsou to nemocní s těžkou depresivní poruchou [21,115–118].

Mezinárodní společnost pro bolesti hlavy (International Headache Society, IHS) vyzývá k zásadní změně, a to k přechodu od prevence záchvatů k prevenci progresi onemocnění, což znamená proaktivní přístup, který je individualizovaný a se včasným nástupem. Preventivní terapie by měla být zahajována již při 2–4 MMD a měly by být prosazovány terapie zaměřené na CGRP, neboť mají rychlý nástup účinku, dlouhotrvající efekt, příznivou snášenlivost a zabraňují chronifikaci onemocnění [44]. Také AHS a EHF prosazují anti-CGRP terapie jako možnost léčby první linie a podporují stratifikovaný přístup [119,120].

Docent Fabjan závěrem zopakoval výzvu, aby lékaři léčili včas a účinně a prosazovali přístup v souladu s klinickými doporučeními namísto stupňovité péče. Rovněž by bylo optimální prodloužit lhůtu na prokázání účinnosti léčby ze stávajících tří na šest měsíců, neboť jedna ze studií ukázala [121], že minimálně u 55 % pacientů, kteří v prvních třech měsících nereagovali na anti-CGRP monoklonální protilátky, se odpověď na terapii rozvinula v následujících měsících.

Videozáznam celého webináře najdete zde:

<https://teva-video.ddem.cz/>



- and/or Depression: A Post Hoc Analysis of the Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled REGAIN, and Pooled EVOLVE-1 and EVOLVE-2 Studies. *Headache* 2020; 66: 2202–2219.
- [21] Lipton RB, Ramirez Campos VR, Roth-Ben Arie Z, et al. Fremanezumab for the Treatment of Patients With Migraine and Comorbid Major Depressive Disorder: The UNITE Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2025; 82: 560–569.
 - [22] Ramirez Campos V, et al. IHC 2023: Seoul, South Korea, September 14–17. IHC23-IND-014.
 - [23] Vekelis M, Dermitzakis EV, Xiomerisiou G, et al. Effects of fremanezumab on psychiatric comorbidities in difficult-to-treat patients with chronic migraine: post hoc analysis of a prospective, multicenter, real-world Greek registry. *J Clin Med* 2023; 12: 4526.
 - [24] Costa V, Graziano Custodio M, Gefen E, Fregni F. The relevance of the real-world evidence in research, clinical, and regulatory decision making. *Front Public Health* 2025; 13: 1512429.
 - [25] Barbanti P, Egeo G, Proietti S, et al. Assessing the Long-Term (48-Week) Effectiveness, Safety, and Tolerability of Fremanezumab in Migraine in Real Life: Insights from the Multicenter, Prospective, FRIEND3 Study. *Neurol Ther* 2024; 13: 611–624.
 - [26] Caronna E, et al. IHC 2025. São Paulo, Brazil, September 10–13. IHC-LBAPO-061.
 - [27] Barbanti P, Aurilia C, Egeo G, et al. Ultra-late response (> 24 weeks) to anti-CGRP monoclonal antibodies in migraine: a multicenter, prospective, observational study. *J Neurol* 2024; 271: 2434–2443.
 - [28] Ashina M, et al. Oral presentation. EAN 2025, Helsinki, Finland, June 21–24. EPR-039.
 - [29] Ashina M, et al. EAN 2025, Helsinki, Finland, June 21–24. EPO-063.
 - [30] 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: 2280–2287.
 - [31] Barbanti P, Egeo G, Aurilia C, et al. Predictors of response to anti-CGRP monoclonal antibodies: a 24-week, multicenter, prospective study on 864 migraine patients. *Headache* 2021; 61: 363–372.
 - [32] Mulleners WM, Kim B-K, Láinez MJA, et al. Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol* 2020; 19: 814–825.
 - [33] Vernieri F, Altamura C, Brunelli N, et al. Galcanezumab for the prevention of high frequency episodic and chronic migraine in real life in Italy: a multicenter prospective cohort study (the GARLIT study). *J Headache Pain* 2021; 22: 35.
 - [34] 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: 1030–1040.
 - [35] Naegel S, Cohen J, Ramirez Campos V, et al. 086 Long-term efficacy of fremanezumab in migraine patients with inadequate response to prior preventive medication classes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2022; 93: e2.
 - [36] Barbanti P, Egeo G, Aurilia C, et al. Early and sustained efficacy of fremanezumab over 24-weeks in migraine patients with multiple preventive treatment failures: the multicenter, prospective, real-life FRIEND2 study. *J Headache Pain* 2023; 24: 30.
 - [37] Jaimes A, Gómez A, Pajares O, Rodríguez-Vico J. Effectiveness of switching strategies in CGRP monoclonal antibody therapy for migraine: A retrospective cohort study. *Headache* 2025; 65: 619–630.
 - [38] Torphy B, et al. AHS 2025, Minneapolis, USA, June 19–22. P-345.
 - [39] Cretella G, et al. MTIS 2024, London, UK, September 5–8. EP-28.
 - [40] Gonzalez-Martinez A, Sanz-García A, García-Azorín D, et al. Effectiveness, tolerability, and response predictors of preventive anti-CGRP mAbs for migraine in patients over 65 years old: a multicenter real-world case-control study. *Pain Med* 2024; 25: 194–202.
 - [41] Nahas SJ, Naegel S, Cohen JM, et al. Efficacy and safety of fremanezumab in clinical trial participants aged ≥60 years with episodic or chronic migraine: pooled results from 3 randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 studies. *J Headache Pain* 2021; 22: 141.
 - [42] Caronna E, Gallardo VJ, Egeo G, et al. Redefining migraine prevention: early treatment with anti-CGRP monoclonal antibodies enhances response in the real world. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2024; 95: 927–937.
 - [43] Ashina M, et al. EAN 2025, Helsinki, Finland, June 21–24. EPR-038.
 - [44] Pozo-Rosich P, Caronna E, Sacco S, et al. Early treatment in migraine – A call to shift prevention from attacks to disease progression: A position statement from the International Headache Society. *Cephalalgia* 2025; 45: 1–9.
 - [45] Sacco S, Ashina M, Tassorelli C, et al. Setting higher standards for migraine prevention: A position statement of the International Headache Society. *Cephalalgia* 2025; 45: 3331024251320608.
 - [46] Sun W, Li Y, Xia B, et al. Adverse event reporting of four anti-Calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies for migraine prevention: a real-world study based on the FDA adverse event reporting system. *Front Pharmacol* 2024; 14: 1257282.
 - [47] Charles CA, Digre KB, Goadsby PJ, et al. Calcitonin gene-related peptide-targeting therapies are a first-line option for the prevention of migraine: An American Headache Society position statement update. *Headache* 2024; 64: 333–341.
 - [48] Sacco S, Amin FM, Ashina M, et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention – 2022 update. *J Headache Pain* 2022; 23: 67.
 - [49] Puledra F, Sacco S, Diener H-C, et al. International Headache Society Global Practice Recommendations for Preventive Pharmacological Treatment of Migraine. *Cephalalgia* 2024; 44: 3331024241269735.
 - [50] Ailani J, Burch RC, Robbins MS, et al. The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache* 2021; 61: 1021–1039.
 - [51] Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, et al. European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *J Headache Pain* 2019; 20: 6.
 - [52] GBD 2021. Global, regional, and national burden of disorders affecting the nervous system, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Neurol* 2024; 23: 344–381.
 - [53] Vetvik KG, Macgregor EA, Lundqvist C, et al. Prevalence of menstrual migraine: a population-based study. *Cephalalgia* 2014; 34: 280–288.
 - [54] Headache classification Committee of the International Headache Society (IHS) the international classification of headache disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38: 211.
 - [55] MacGregor EA, Frith A, Ellis J, et al. Incidence of migraine relative to menstrual cycle phases of rising and falling estrogen. *Neurology* 2006; 67: 2154–2458.
 - [56] Verhagen IE, van der Arend BWH, van Casteren DS, et al. Sex differences in migraine attack characteristics: A longitudinal E-diary study. *Headache* 2023; 63: 333–341.
 - [57] van Casteren DS, Verhagen IE, van der Arend BWH, et al. Comparing Perimenstrual and Nonperimenstrual Migraine Attacks Using an e-Diary. *Neurology* 2021; 97: e1661–e1671.
 - [58] MacGregor EA, Victor TW, Hu X, et al. Characteristics of menstrual vs nonmenstrual migraine: a post hoc, within-woman analysis of the usual-care phase of a nonrandomized menstrual migraine clinical trial. *Headache* 2010; 50: 528–538.
 - [59] Vetvik KG, MacGregor EA, Lundqvist C, Russell MB. Symptoms of premenstrual syndrome in female migraineurs with and without menstrual migraine. *J Headache Pain* 2018; 19: 97.
 - [60] American Headache Society. The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice. *Headache* 2019; 59: 1–18.
 - [61] Treadwell JR, Tsou AY, Rouse B, et al. Behavioral interventions for migraine prevention: A systematic review and meta-analysis. *Headache* 2025; 65: 668–694.
 - [62] Friedman BW. Managing Migraine. *Ann Emerg Med* 2017; 69: 202–207.
 - [63] Barbanti P, Nappi R. Framing and Management of Migraines in Women: An Expert Opinion on Challenges, Current Approaches, and Future Multidisciplinary Perspectives. *Headache (Basel)* 2025; 13: 164.
 - [64] MassenVanDenBrink A, Terwindt GM, Cohen JM, et al. Impact of age and sex on the efficacy of fremanezumab in patients with difficult-to-treat migraine: results of the randomized, placebo-controlled, phase 3b FOCUS study. *J Headache Pain* 2021; 22: 152.
 - [65] MacGregor EA, Okonkwo R, Detke HC, et al. Effect of galcanezumab in women with episodic migraine meeting criteria for menstrually related migraine: A post hoc analysis of EVOLVE-1 and EVOLVE-2. *Headache* 2024; 64: 179–187.
 - [66] Merki-Feld GS, Caveng N, Speiermann G, MacGregor EA. Migraine start, course and features over the cycle of combined hormonal contraceptive users with menstrual migraine – temporal relation to bleeding and hormone withdrawal: a prospective diary-based study. *J Headache Pain* 2020; 21: 81.
 - [67] Yuan H, Orr SL, Al-Karagholi MAM, et al. International Headache society evidence-based guidelines on the use of non-invasive neuromodulation devices for the acute and preventive treatment of migraine. *Cephalalgia* 2025; 45: 3331024251388377.
 - [68] Argyriou AA, Dermitzakis EV, Xiomerisiou G, et al. Menopause and its impact on the effectiveness of fremanezumab for migraine prophylaxis: post-hoc analysis of a prospective, real-world Greek registry. *Exp Rev Neurother* 2024; 24: 1119–1126.
 - [69] Zhao Y, Bi W, Xiao S, et al. Neuroinflammation induced by lipopolysaccharide causes cognitive impairment in mice. *J Neuroinflammation* 2018; 15: 339.
 - [70] Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci* 2011; 12: 453–466.
 - [71] Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev* 2019; 99: 1877–2013.
 - [72] Steiner TJ, Stovner LJ, Jensen R, et al. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. *J Headache Pain* 2020; 21: 137.

- [73] Arzani M, Jahromi SR, Ghorbani Z, et al. Gut-brain Axis and migraine headache: a comprehensive review. *J Headache Pain* 2020; 21: 15.
- [74] Arpaia N, Campbell C, Fan X, et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature* 2013; 504: 451–455.
- [75] Vurali D, Akgor MC, Dagidir HG, et al. Lipopolysaccharide, VE-cadherin, HMGB1, and HIF-1 α levels are elevated in the systemic circulation in chronic migraine patients with medication overuse headache: evidence of leaky gut and inflammation. *J Headache Pain* 2024; 25: 23.
- [76] Vurali D, Akgor MC, Dagidir HG, et al. Microbiota alterations are related to migraine food triggers and inflammatory markers in chronic migraine patients with medication overuse headache. *J Headache Pain* 2024; 25: 192.
- [77] Furness JB. The enteric nervous system and neurogastroenterology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 286–294.
- [78] Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol* 2015; 28: 203–209.
- [79] Bonaz B, Bazin T, Pelissier S. The Vagus Nerve at the Interface of the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Front Neurosci* 2018; 12: 49.
- [80] Carding S, Verbeke K, Vipond DT, et al. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microb Ecol Health Dis* 2015; 26: 26191.
- [81] Gorenshtein A, Shihada K, Leibovitch L, et al. The association between migraine and gut microbiota: a systematic review. *Acta Neurol Belg* 2025; 125: 977–987.
- [82] Zhang N, Tran S, Moskatel LS. The Gut Microbiome and Migraine: Updates in Understanding. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2025; 25: 20.
- [83] Grodzka O, Domitrz I. Gut microbiota, probiotics, and migraine: a clinical review and meta-analysis. *J Oral Facial Pain Headache* 2025; 39: 13–26.
- [84] Martami F, Togha M, Seifshahpar M, et al. The effects of a multispecies probiotic supplement on inflammatory markers and episodic and chronic migraine characteristics: A randomized double-blind controlled trial. *Cephalalgia* 2019; 39: 841–853.
- [85] Ghavami A, Khorvash F, Heidari Z, et al. Effect of synbiotic supplementation on migraine characteristics and inflammatory biomarkers in women with migraine: Results of a randomized controlled trial. *Pharmacol Res* 2021; 169: 105668.
- [86] Alpay K, Ertas M, Orhan EK, et al. Diet restriction in migraine, based on IgG against foods: a clinical double-blind, randomised, cross-over trial. *Cephalalgia* 2010; 30: 829–837.
- [87] Kappéter Á, Sipos D, Varga A, et al. Migraine as a Disease Associated with Dysbiosis and Possible Therapy with Fecal Microbiota Transplantation. *Microorganisms* 2023; 11: 2083.
- [88] Grangeon L, Lange KS, Waliszewska-Prosoń M, et al. Genetics of migraine: where are we now? *J Headache Pain* 2023; 24: 12.
- [89] Al Ghadeer HA, Al Salman SA, Alshakhs ZM, et al. Migraine Headache and the Risk of Depression. *Cureus* 2022; 14: e31081.
- [90] Karimi L, Wijeratne T, Crewhther SG, et al. The Migraine-Anxiety Comorbidity Among Migraineurs: A Systematic Review. *Front Neurol* 2021; 18: 11:613372.
- [91] Bhoi SK, Kalita J, Misra UK. Metabolic syndrome and insulin resistance in migraine. *J Headache Pain* 2022; 13: 321–326.
- [92] GBD 2016 Headache Collaborators (2018). Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016. *Lancet Neurol* 2018; 17: 954–976.
- [93] Liu J, Liu Y, Ma W, et al. Temporal and spatial trend analysis of all-cause depression burden based on Global Burden of Disease (GBD) 2019 study. *Sci Rep* 2024; 14: 12346.
- [94] Cavestro C. Metabolic Dysfunction and Dietary Interventions in Migraine Management: The Role of Insulin Resistance and Neuroinflammation. *Brain Sci* 2025; 15: 474.
- [95] Jang S-I, Kim N, Han K, Lee MJ. Association Between Obesity and the Risk of Migraine. *Neurology* 2025; 105: e214252.
- [96] Ashina M, Tassorelli C, Korkturk P, et al. Addressing unmet needs in migraine: Real-world fremanezumab effectiveness in participants of the PEARL study with at least three prior preventive treatment failures. *Cephalalgia* 2025; 45: 3331024251395029.
- [97] Muñoz-Vendrell A, Campoy S, Caronna E, et al. Effectiveness and safety of anti-CGRP monoclonal antibodies in patients over 65 years: a real-life multicentre analysis of 162 patients. *J Headache Pain* 2023; 24: 63.
- [98] Bruijn N, van Lohuizen R, Boron M, et al. Influence of metabolic state and body composition on the action of pharmacological treatment of migraine. *J Headache Pain* 2024; 25: 20.
- [99] Ferreira ET, Pedrozo Garcia LM, Londero RG. Headache and GLP-1 receptor agonists: when medications are therapeutic and when they contribute to the symptom. *Arq Neuropsiquiatr* 2025; 83: s00451812303.
- [100] Jing F, Zou Q, Wang Y, et al. Activation of microglial GLP-1R in the trigeminal nucleus caudalis suppresses central sensitization of chronic migraine after recurrent nitroglycerin stimulation. *J Headache Pain* 2021; 22: 86.
- [101] Robbins MS. Diagnosis and Management of Headache: A Review. *JAMA* 2021; 325: 1874–1885.
- [102] Qaseem A, Tice JA, Etxeandia-Ikobaltzeta I, et al. Pharmacologic Treatments of Acute Episodic Migraine Headache in Outpatient Settings: A Clinical Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2025; 178: 571–578.
- [103] Ashina M, Katsarava Z, Phu Do T, et al. Migraine: epidemiology and systems of care. *Lancet* 2021; 397: 1485–1495.
- [104] Ashina M, Buse DC, Ashina H, et al. Migraine: integrated approaches to clinical management and emerging treatments. *Lancet* 2021; 397: 1505–1518.
- [105] Lipton RB, Stewart WF, Stone AM, et al. Stratified care vs step care strategies for migraine: the Disability in Strategies of Care (DISC) Study: A randomized trial. *JAMA* 2000; 284: 2599–2605.
- [106] Reuter U, Ehrlich M, Gendolla A, et al. Erenumab versus topiramate for the prevention of migraine – a randomised, double-blind, active-controlled phase 4 trial. *Cephalalgia* 2022; 42: 108–118.
- [107] Pozo-Rosich P, Dolezil D, Paemeleire K, et al. Early Use of Erenumab vs Nonspecific Oral Migraine Preventives. The APPRAISE Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2024; 81: 461–470.
- [108] Lipton RB, Láinez MJA, Ahmed Z, et al. Treatment effectiveness of galcanezumab versus traditional oral migraine preventive medications at 3 months: Results from the TRIUMPH study. *Headache* 2026; 66: 604–614.
- [109] Lampl C, MaassenVanDenBrink A, Deligianni CI, et al. The comparative effectiveness of migraine preventive drugs: a systematic review and network meta-analysis. *J Headache Pain* 2023; 24: 56.
- [110] Überall MA, Müller-Schwefe PCG, Küster MA, Jansen J-P. Treatment Persistence in Migraine Prophylaxis Comparing CGRP Monoclonal Antibodies vs. High-/Low-Evidence Conventional Oral Preventives—A Comparative Real-World Evidence Study of Depersonalized Data of the German Pain e-Registry. *J Clin Med* 2026; 15: 1985.
- [111] Qaseem A, Cooney TG, Etxeandia-Ikobaltzeta I, et al. Prevention of Episodic Migraine Headache Using Pharmacologic Treatments in Outpatient Settings: A Clinical Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2025; 178: 426–433.
- [112] Mahon R, Lang A, Vo P, et al. Cost-Effectiveness of Erenumab for the Preventive Treatment of Migraine in Patients with Prior Treatment Failures in Sweden. *Pharmacoeconomics* 2021; 39: 357–372.
- [113] Lazaro-Hernandez C, Caronna E, Rosell-Mirmir J, et al. Early and annual projected savings from anti-CGRP monoclonal antibodies in migraine prevention: a cost-benefit analysis in the working-age population. *J Headache Pain* 2024; 25: 21.
- [114] Mitsikostas DD, Awad SS, Kongerslev R, et al. Number Needed to Treat and Cost Per Responder Analysis of Anti-CGRP Monoclonal Antibodies for Migraine Prevention in Adults for Whom Prior Preventive Treatments have Failed. *Adv Ther* 2025; 42: 5742–5760.
- [115] Xu J, Kong F, Buse DC. Predictors of episodic migraine transformation to chronic migraine: A systematic review and meta-analysis of observational cohort studies. *Cephalalgia* 2020; 40: 503–516.
- [116] Pensato U, Baraldi C, Favoni V, et al. Detoxification vs non-detoxification before starting an anti-CGRP monoclonal antibody in medication overuse headache. *Cephalalgia* 2022; 42: 645–653.
- [117] Khalili M, Haghdoust F, Sadeghirad B, et al. Effectiveness and tolerability of pharmacological prophylaxis in migraine patients with prior preventive treatment failure: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Cephalalgia* 2026; 46: 3331024261441287.
- [118] May A, Schulte LH. Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. *Nat Rev Neurol* 2016; 12: 455–464.
- [119] Martinelli D, De Icco R, Al-Khazali HM, et al. Advances in migraine prevention. *Lancet Neurol* 2026; 25: 279–293.
- [120] Moreland P, Gaffney B, Lanham JS. Migraine Headache Prophylaxis. *Am Fam Physician* 2025; 111: 443–450.
- [121] Barbanti P, Aurilia C, Egeo G, et al. Late Response to Anti-CGRP Monoclonal Antibodies in Migraine: A Multicenter Prospective Observational Study. *Neurology* 2023; 101: 482–488.

AJOVY®
(fremanezumab)
injekce 225 mg/1,5 ml

**MIGRÉNA UŽ VÁŠ
ŽIVOT NEZASTAVÍ**



Dobře tolerovaná léčba pro prevenci migrény.¹

Léčba AJOVY® je
bezpečná³⁻⁵

Nízké riziko interakcí⁶

Jediný schválený
anti-CGRP lék, který
nabízí flexibilní
čtvrtletní a měsíční
dávkování¹

Dlouhodobý
účinek
a nízké riziko
wearing-off
efektu²

Pacientský program
a www.migrena-kompas.cz
web pro pacienty

NÁZEV PŘÍPRAVKU: AJOVY 225 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce, AJOVY 225 mg injekční roztok v předplněném peru. **SLOŽENÍ:** Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje fremanezumabum 225 mg. Jedno předplněné pero obsahuje fremanezumabum 225 mg. Fremanezumabum je humanizovaná monoklonální protilátka vyráběná technologií rekombinantní DNA v ovariálních buňkách křečička čínského (CHO buňky). Pro úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1 plného znění SPC. **Terapeutické indikace:** Přípravek AJOVY je indikován k prevenci migrény u dospělých, kteří mívají migrénu nejméně 4 dny v měsíci. **Dávkování a způsob podání:** Léčbu má zahájit lékař, který má zkušenosti s diagnostikou a léčbou migrény. Léčba je určena pro pacienty, kteří v době zahájení léčby fremanezumabem mívají migrénu nejméně 4 dny v měsíci. Přípravek má dvě možné varianty dávkování: 225 mg jednou měsíčně (měsíční dávkování), nebo 675 mg každé tři měsíce (čtvrtletní dávkování). Při zahájení léčby fremanezumabem je možné pokračovat v konkomitanti preventivní léčbě migrény, pokud to předepisující lékař pokládá za nezbytné (viz bod 5.1). Přínos léčby je třeba vyhodnotit do 3 měsíců po jejím zahájení. Další rozhodnutí o případném pokračování léčby je třeba činit individuálně na základě stavu pacienta. **Starší pacienti:** Údaje o použití fremanezumabu u pacientů ve věku ≥ 65 let jsou omezené. Na základě výsledků populační farmakokinetické analýzy není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2). **Porucha funkce ledvin nebo jater:** Není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2). **Pediatrická populace:** Bezpečnost a účinnost přípravku AJOVY u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. **Způsob podání:** Subkutánní podání. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Hypersenzitivní reakce byly hlášeny u méně než 1 % pacientů. **Závažná kardiovaskulární onemocnění:** Pacienti s určitými závažnými kardiovaskulárními onemocněními byli z klinických studií vyloučeni (viz bod 5.1). Pro tyto pacienty nejsou k dispozici žádné údaje o bezpečnosti. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** Na základě vlastností fremanezumabu se neočekávají žádné farmakokinetické lékové interakce. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Podávání AJOVY v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. **Kojení:** Není známo, zda se

fremanezumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené děti proto nelze vyloučit. **Fertilita:** Dostupné neklinické údaje nenaznačují vliv na fertilitu (viz bod 5.3). **Nežádoucí účinky:** Často hlášenými nežádoucími účinky léčiva byly lokální reakce v místě aplikace injekce (indurace [17 %], erytém [16 %] a pruritus [2 %]). **Hypersenzitivita a imunogenita:** Ve studiích se u 0,4 % pacientů vyvinuly protilátky (anti-drug antibodies, ADA). Měly velmi nízké titry. Bezpečnost a účinnost fremanezumabu nebyly vývojem protilátek ADA ovlivněny. **Hlášení podezření na nežádoucí účinky:** Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. **Seznam pomocných látek:** histidin, monohydrát histidinu-hydrochloridu, sacharóza, dihydrát dinatrium-edetátu (EDTA), polysorbát 80 (E 433), voda pro injekci. **Doba použitelnosti: Inj. pero:** 3 roky. **Inj. stříkačka:** 3 roky. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C). Chraňte před mrazem. Předplněné injekční stříkačky nebo předplněná pera uchovávejte v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Přípravek AJOVY lze uchovávat mimo chladničku po dobu až 7 dní při teplotě do 30 °C. Přípravek AJOVY se musí zlikvidovat, pokud se nachází mimo chladničku déle než 7 dní. Jakmile začnete přípravek uchovávat při pokojové teplotě, nevraťte jej zpět do chladničky. **Druh obalu a obsah balení:** Předplněná injekční stříkačka obsahuje 1,5 ml roztoku v injekční stříkačce ze skla typu I o objemu 225 ml s pistovou zátkou (z brombutylové pryže) a jehlou. Předplněné pero obsahuje 1,5 ml roztoku v injekční stříkačce ze skla typu I o objemu 225 ml s pistovou zátkou (z brombutylové pryže) a jehlou. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** TEVA GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Německo. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA:** Předplněná injekční stříkačka: EU/1/19/1358/001 – 1 předplněná injekční stříkačka, EU/1/19/1358/002 – 3 předplněné injekční stříkačky. Předplněné pero: EU/1/19/1358/003 – 1 předplněné pero, EU/1/19/1358/004 – 3 předplněná pera. **DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE/AKTUALIZACE TEXTU:** Datum první registrace: 28. března 2019. Aktualizace: 03/2025. Lék je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Výdej na lékařský předpis. Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Literatura: 1. AJOVY 225 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce, AJOVY 225 mg injekční roztok v předplněném peru. SPC, aktualizace textu 03/2025. 2. Cohen-Barak, et al. Cephalalgia 2018;18:1960–1971. 3. Silberstein, et al. The impact of fremanezumab on medication overuse in patients with chronic migraine: subgroup analysis of the HALO CM study. The Journal of Headache and Pain 2020. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01173-8>. 4. Dodick DW, et al. JAMA 2018;319:1999–2008. 5. Nahas SJ, et al. Presented at: American Academy of Neurology (AAN) 2020 Annual Meeting; April 25–May 1, 2020. 6. Suchopár J. Lékové interakce antimigrenik (část 2), Remedia 2021; 31:391–397. AJO-CZ-00502

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.,
DOCK 04 – recepce D,
Boudníkova 2514/7
180 00 Praha 8-Libeň

www.teva.cz

teva