

Využití antiCGRP profylaxe u epizodické a chronické migrény

MUDr. Petra Migalová

Centrum pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy, Neurologická klinika FN Ostrava a LF Ostrava

Migréna je třetí nejčastější neurologickou nemocí. Zároveň je i jednou z nejvíce hendikepujících nemocí na světě. V České republice je odhadem kolem milionu pacientů s migrénou, z toho nejméně 50 000 žen a mužů trpí migrénou chronickou. Od roku 1993 máme k dispozici specifická akutní antimigrenika, triptany. Jejich nadměrné podávání může vést k sekundárně navozené bolesti hlavy z nadužívání léčby. Od roku 2020 je k dispozici cílená biologická profylaktická léčba, která výrazně snižuje počet migrenózních záchvatů a zlepšuje kvalitu života nemocného.

Klíčová slova: migréna, epizodická a chronická migréna, profylaktická léčba, antiCGRP profylaxe.

Application of antiCGRP prophylaxis episodic and chronic migraines in praxis

Migraine is the third most common neurological disease. It is also one of the most disabling disease in the world. They are around one million patients with migraine in the Czech Republic. At least 50 000 women and men suffer from chronic migraine. Since 1993, we have a specific acute antimigraine drug, triptans. Since 2020, targeted biological treatment has been available, which significantly reduces the number of migraine attacks and improves the patient's quality of life.

Key words: episodic and chronic migraine, prophylactic treatment, anti CGRP treatment.

Migréna

Migréna je primárním typem bolestí hlavy. Jedná se o chronické onemocnění, které má závažné dopady na život trpícího jednotlivce. Ovlivňuje život pracovní a sociální, ale i vnímanou kvalitu života. Dle WHO se jedná o 6. nejvíce hendikepující diagnózu a 3. nejvíce invalidizující diagnózu (po CMP a demenci) (Nežádal, 2019). Dle britských výzkumů se roční finanční náklady vynaložené na léčbu migrény pohybují kolem 150 milionů liber a ztráty způsobené neodpracovanými hodinami dokonce kolem 2,25 miliard liber (Steiner, 2016).

Typickým projevem migrény je jednostranná pulzující bolest hlavy střední nebo silné intenzity. Bolest však může být

bodavá a je lokalizována také do oka, do čela nebo spánků oboustranně nebo v záhlaví. Obvykle je doprovázena nepříjemnými vegetativními příznaky – nauzeou, zvracením, foto nebo fonofobií nebo osmofobií. Bolest se zhoršuje fyzickou aktivitou, nemocný preferuje klid na lůžku. Jednotlivý neléčený (nebo neúspěšně léčený) záchvat trvá 4–72 hod. Mezi záchvaty je pacient bez potíží. K naplnění diagnostických kritérií musí proběhnout minimálně 5 takovýchto záchvatů (v případě migrény s aurou stačí 2 záchvaty) a jednotlivý záchvat musí splňovat minimálně 2 příznaky charakterizující bolest a jeden doprovodný příznak. Jednotlivý záchvat může až u 80 % pacientů předcházet předzvěst záchvatu

neboli prodrom (nápadné zívání, nápadná únava, chuť na sladké a jídlo, časté močení, žízeň, podrážděnost, agresivita, ztuhlost šíje, průjmy, přecitlivělost na světlo, kognitivní potíže) (Recober, 2021).

Přibližně u 20–30 % migreniků může být před nástupem vlastního záchvatu přítomna aura (rozšiřující se skotomy, světlé, tmavé nebo barevné vlny, přechodné výjimky fonémy, parestezie jednostranných končetin, neobratnost horní končetiny a jazyka, závratě, potíže s expresí, dysartrie, výjimečně ataxie). Tyto jevy obvykle trvají 5–60 minut. Aura se obvykle vyskytuje před samotným záchvatem bolesti, méně často i během bolesti a výjimečně i po odeznění bolestivého období, může být i samostatná bez vlastní bolesti. Je-li aura přítomna



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY: MUDr. Petra Migalová, petra.migalova@fno.cz
Centrum pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy, Neurologická klinika FN Ostrava a LF Ostrava
17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2022;23(6):453–460

Článek přijat redakcí: 10. 5. 2022

Článek přijat k publikaci: 27. 7. 2022

déle než 60 minut, ale méně než 7 dní, jedná se o auru prolongovanou (Kotas, 2015). Důležité je pravidelné vedení deníků bolesti, sledování vyvolávacích faktorů a důsledné vyhýbání se jim.

Méně známým doprovodným jevem je kožní alldynie. Projevuje se tak, že jev, který normálně nevyvolá bolest, jako kartáčování vlasů nebo dotyk na jiné části těla, vyvolá bolestivý vjem v oblasti hlavy, někdy i celé poloviny těla. Alldynie odezní po skončení vlastního záchvatu. Přítomnost alldynie může napovědět o chronifikaci migrény.

Podle počtu záchvatů za měsíc pak migrénu dělíme na epizodickou (EM) a chronickou (CM). Při nízkofrekvenční migréně má nemocný záchvat 4–8× do měsíce. Vysokofrekvenční migréna postihuje pacienty více než 8× do měsíce, ale méně než 15×. Má-li nemocný bolest hlavy více než 15× za měsíc, z nichž více než 8 záchvatů splňuje diagnostická kritéria migrény a vyloučili jsme jinou příčinu bolestí hlavy, jedná se o migrénu chronickou (CM). 15 dní s bolestí hlavy ale nemusí znamenat, že každý den má pacient silnou migrénu. Migrenózních záchvatů může být pouze 8, v ostatní dny je bolest hlavy mírnější, často bez doprovodných příznaků a omylem jsou často považovány za tenzní bolesti.

U migrény si musíme uvědomit, že se nejedná pouze o bolest, ale také o doprovodné příznaky, které pacienta během záchvatu zcela vyřadí z pracovních, rodinných i volnočasových aktivit. S narůstajícím počtem záchvatů začínají mít nemocní problémy v pracovním i osobním životě, klesá jejich produktivita práce, narůstá spotřeba analgetik, zhoršuje se nálada pacienta. Migréna zcela ovládne život nemocného.

Chronifikace migrény a bolest hlavy z nadužívání akutní medikace

Migrenózní záchvat je u pacientů zpočátku uniformní. U žen často začíná v období menarche nebo po porodu, většinou však vzniká bez příčiny. Bolest se obvykle objevuje epizodicky nebo ve vazbě na menstruaci. Výskyt v rodinách je častý, byl prokázán 45% vliv genetiky (Honkasalo, 1995). Postupem času u neléče-

né migrény narůstá počet záchvatů, u některých pacientů až do stadia chronické migrény. S počtem záchvatů se mění charakteristika bolesti. Bolest již není tak prudká, stává se spíše tupější a tlakovější. Pacienta často budí v noci. Průvodní jevy jako nauzea, zvracení, foto a fonofobie ustupují. S narůstajícím počtem migrenózních záchvatů sahá pacient po dalších a dalších analgetických. Analgetika postupem času ztrácí účinnost. Pacient si musí vzít další tabletku obvyklého léku nebo užít jejich kombinaci, dostává se do začarovaného kruhu. Neužije-li lék, rozbolí ho hlava. Vzniká sekundárně navozená bolest hlavy z nadužívání akutní medikace – medication overuse headache (MOH). Mnozí tito pacienti berou akutní léky již ráno po probuzení, preventivně z obavy z bolesti. Výjimkou nejsou ani lidé užívající více než 30 tablet sumatriptanu za měsíc. MOH je definována užitím běžných analgetik ve více než 15 dnech za měsíc, u triptanů a kombinovaných analgetik je to 10 dní.

Patofyziologie chronifikace migrény není zcela vysvětlena. Předpokládá se, že nárůst počtu záchvatů je dán strukturálními, fyziologickými a biochemickými změnami v mozku pacientů a dysregulací trigeminovaskulární nocicepce. Mění se metabolismus, excitabilita a dochází k centrální senzitivaci nociceptivních drah. U pacientů s MOH byl zjištěn reverzibilní hypometabolismus v insule, thalamu, předním cingulu a temporálním laloku a nevratný hypometabolismus v orbitofrontální kůře. Diagnostický marker migrény neexistuje. Klinickým markerem centrální senzitivace je kožní alldynie, která koreluje s množstvím a délkou záchvatů. Klíčem k chronifikaci migrény a její rezistenci může být právě centrální senzitivace (Mathew, 2011).

Akutní a profylaktická léčba

K akutní léčbě záchvatu užíváme analgetika. Začínáme nesteroidními antiflogistiky – ibuprofenem, kyselinou acetylsalicylovou, indometacinem, diclofenakem, nimesulidem nebo dalšími neopioidními analgetiky, jako je například paracetamol. V minulosti byly dostupné ergotaminy, léky s dobrým účinkem, ale velkým rizikem vzniku bolesti hlavy ze závislosti. Od roku 1993 máme k dispozici

specifická antimigrenika – triptany. Je doporučeno nepodávat opioidy vyvolávající hyperalgezi (Chu, 2008).

I přes veškeré akutní i profylaktické léky stále neumíme migrénu vyléčit. Začínáme vždy výběrem jedné z pěti tříd profylaktik s prokázanou účinností pomocí evidence based medicíny. Mezi léky první volby patří antiepileptika – topiramát a valproát. Topiramát má ve studiích nejvyšší účinnost (Diener, 2002). V léčbě volíme nižší dávkování než v případě epilepsie, ale snažíme se o dosažení maximálně účinné a ještě dobře tolerované dávky. Valproát má také dobrou účinnost, nesmí však být pro vysoké riziko teratogenity užíván u žen ve fertilním věku. Mezi další třídy patří antidepresiva (venlafaxin a amitriptylin), betablokátory (metoprolol, propranolol, bisoprolol) a blokátory kalciového kanálu (cinarizin a dříve flunarizin). Profylaktikum vybíráme dle přidružených komorbidit jednotlivého pacienta. Nedošlo-li k redukci počtu migrén pod 50 % vstupních migrenózních dní při pravidelném užívání po dobu minimálně 3 měsíců, zkoušíme další profylaktika nebo jejich kombinace. Problémem klasické profylaxe je bohužel nedostatečná účinnost, nízká perzistence léčby, ale také nežádoucí účinky podávaných léčiv (Hepp, 2015). Do nedávné doby byly tyto léky jediné, co jsme mohli svým pacientům nabídnout. Specifická cílená léčba donedávna chyběla. Na náš trh se dostala v roce 2020 a její vznik je vázán k patofyziologii migrény.

Patofyziologie migrény

Patofyziologie migrény byla donedávna neznámá, výrazný posun přinesl objev calcitonin gene-related peptidu (CGRP) v 80. letech 20. století. O téměř 10 let později se zjistilo, že v průběhu migrenózního záchvatu je hladina této molekuly, složené z 37 aminokyselin, ve venózní krvi v. j. výrazně zvýšená (Goadsby, 1990). Zvýšení hladiny CGRP po intravenózním podání vede k vyvolání migrény u migreniků, nezpůsobí ji však u kontrol. Tento neurotransmiter, je uvolňován při stimulaci trigeminovaskulárního ganglia. Donedávna se podle animálních modelů předpokládalo, že se podílí na degranulaci mastocytů a následně dochází k uvolnění zánětlivých

INZERCE

INZERCE

mediátorů a rozvoji perivaskulárního sterilního zánětu (Obr. 1). Receptory v durálních mastocytech u lidí však nebyly nalezeny. Naopak byly receptory pro CGRP nalezeny na hladkých svalových buňkách ve stěně piálních, durálních a velkých mozkových cév, která se účastní se masivní vazodilatace a dále na A-delta nociceptivních nervových vlákních trigeminovaskulárního systému. CGRP iniciuje uvolňování oxidu dusnatého a později i senzitivizaci trigeminálního nervu. U pacientů s migrénou, zvláště u těch s chronickou formou, dochází k nadprodukci CGRP (Edvisson, 2018, 2019). Stále však nevíme, proč jsou někteří lidé přecitlivělí na zvýšenou hladinu CGRP a jiným jeho zvýšená hladina nezpůsobí žádné potíže.

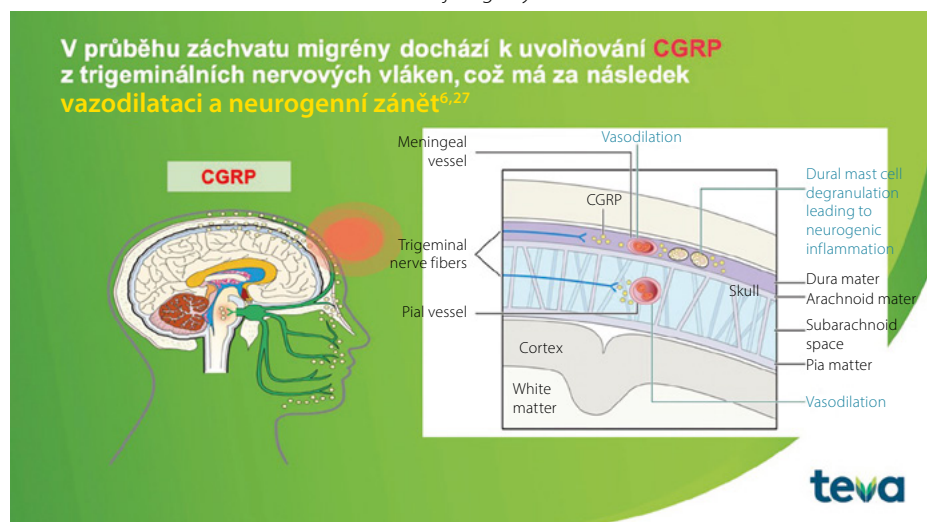
Díky těmto objevům máme od roku 2020 co nabídnout pacientům s pravidelnými a četnými migrénami. Po selhání nebo intoleranci minimálně dvou typů profylaktik, z nichž je alespoň jedno protizáchvatový lék (ASM), splňuje pacient s více než 4 migrénami měsíčně indikační kritéria k nasazení tzv. biologické léčby – antiCGRP monoklonálních protilátek.

Monoklonální CGRP protilátky

Monoklonální protilátky proti CGRP (anti-CGRP) jsou bílkovinné molekuly o vysoké molekulové hmotnosti (145–16 000 Daltonů), které blokují CGRP receptor umístěný poblíž meningeálních cév a nebo ligandy CGRP (Obr. 2). Tyto IgG protilátky jsou vyráběny za pomoci rekombinační DNA technologie v buňkách ovarií čínskému křeččíka nebo myši, humanizací je pak redukován jejich imunizační potenciál. Monoklonální protilátky jsou prvním specifickým lékem zasahujícím do kaskády bolesti u migrény. Imunoglobuliny působí periferně s vysokou cílovou specificitou a nízkou toxicitou. Díky dlouhému biologickému poločasu (cirkulace v plazmě 20–45 dní) je možno lék aplikovat 1× měsíčně nebo 1× za 3 měsíce subkutánně. Eliminace protilátek z organismu probíhá nespecifickou proteolytickou cestou přes endoplazmatické retikulum (postupně štěpení na jednotlivé aminokyseliny), tím je redukováno riziko hepatotoxicity nebo lékových interakcí (Hargreaves, 2019).

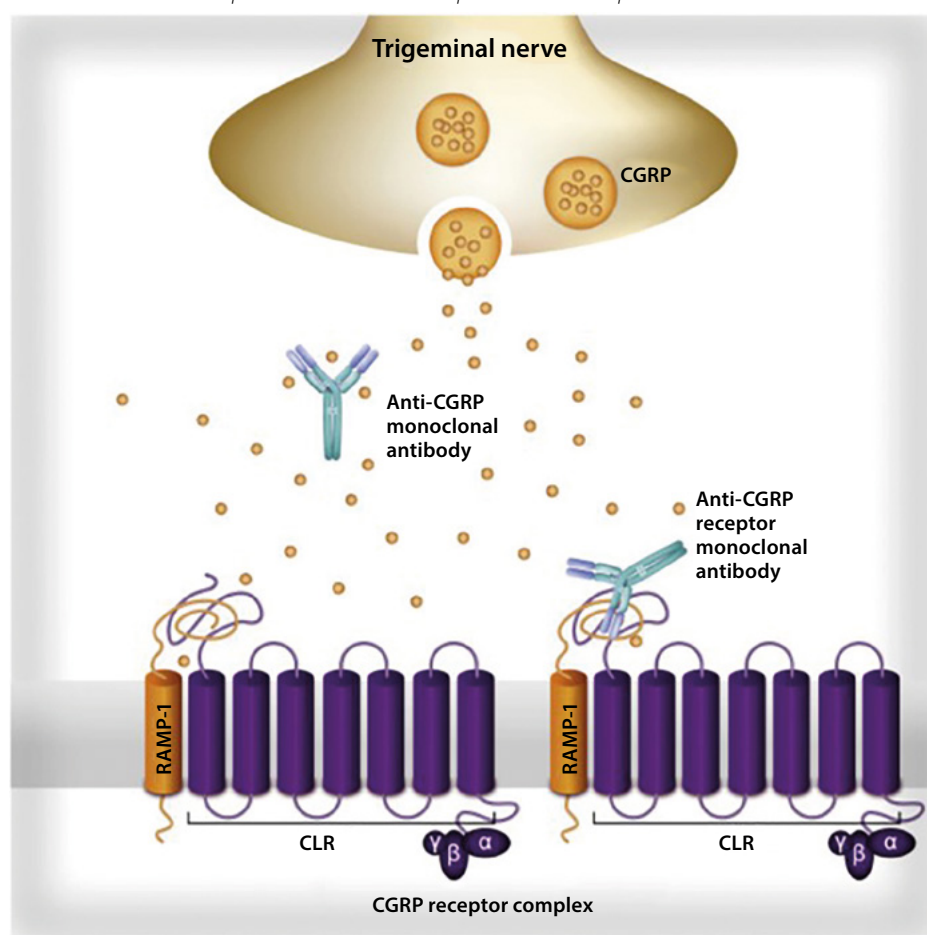
V ČR je schválena úhrada tří monoklonálních protilátek – erenumab, fremanezumab a galcanezumab. Všechny tyto preparáty se aplikují subkutánně předplněným perem. Humánní

Obr. 1. Mechanismus účinkování CGRP v rozvoji migrény



Zdroj: firma Teva: Bigal ME et al, Headache 2013;53:1230-44; Raddant AC et al, Expert Rev Mol Med 2011;13:e36

Obr. 2. Monoklonální protilátka se váže na receptor nebo se váže přímo na CGRP



Zdroj: Moriarty M, Mallick-Searle T, Barch CA et al. Monoclonal Antibodies to CGRP or Its Receptor for Migraine Prevention, JNP, 2019 October 15. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nurpra.2018.07.009>

erenumab je blokátorem CGRP receptoru. Aplikuje se jednou za 28 dní v dávce 140 mg. Fremanezumab a galcanezumab jsou ligandy CGRP, vážou se přímo na molekulu CGRP. Fremanezumab je humanizovaná protilátka IgG2, která se váže přímo na CGRP a zabraňuje jeho biologické aktivitě. Podává se v dávce 225 mg co 30 dní nebo v podobě tří injekcí

(675 mg) jednou za 3 měsíce. Galcanezumab je humanizovaná protilátka IgG4. Vstupní booster 240 mg má navodit konstantní hladinu ligandu. Následně podáváme 1× měsíčně 120 mg preparátu. Účinky jednotlivých protilátek jsou srovnatelné. Všechny prokázaly v dlouhodobých studiích dostatečnou bezpečnost a účinnost. Nežádoucí účinky této léčby jsou

minimální. Jako nejčastější je uváděná bolest a zarudnutí v místě vpichu, pruritus. Z dalších nežádoucích účinků jsou referovány přibírání na váze, výskyt aftů v ústech, svalové křeče po aplikaci, alopecie. Nejobtížujícím nežádoucím účinkem je zácpa, jejíž příčinou je přítomnost CGRP receptorů ve střevech. Čtvrtá protilátka eptinezumab je v ČR registrována, nebyla ještě stanovena úhrada zdravotními pojišťovnami (ZP) a je nyní zkoušena v klinických studiích probíhajících po celé Evropě. Jako jediná se tato humanizovaná IgG1 protilátka aplikuje intravenózně po dobu 30 minut jednou za 3 měsíce a je vyráběna v buňkách *Candidy*.

Léčba monoklonálními protilátkami v ČR

Preskripce monoklonálních protilátek je v ČR vázána na centra pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy, která jsou zastoupená ve všech krajích ČR. Protilátky nasazujeme u pacientů splňujících indikační kritéria a přehodnocujeme jejich efektivitu co 3 měsíce. Profylaxe je považována za úspěšnou, pokud dojde k redukci vstupních migrenózních dnů (MMD) minimálně o 50 % alespoň v jednom z hodnocených 3 měsíců. Délka užívání monoklonálních protilátek v ČR prozatím není stanovena, léky předepisujeme tak dlouho, dokud jsou účinné. Na rozdíl např. od Německa tedy pacienti nemusíme po roce aplikace vysazovat s výhledem nasazení při zhoršení stavu. Z předchozích zkušeností víme, že u většiny pacientů dojde po vysazení antiCGRP protilátky k opětovnému nárůstu počtu MMD.

Zkušenosti centra FN Ostrava

V našem centru pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy v Ostravě máme v současné době zkušenost s více než 140 pacienty. U drtivé většiny pacientů došlo po 3 měsících užívání monoklonálních protilátek k přibližně 75% a větší redukci počtu migrenózních dnů a výraznému zlepšení kvality života. U pacientů s chronickou migrénou byla doba k dosažení 75% redukce delší než u pacientů s epizo-

dickou migrénou. Část pacientů splňovala diagnostická kritéria pro MOH. Výjimkou nebyli ani rekordmani užívající více než sto triptanů měsíčně. U těchto pacientů došlo k výrazné redukci užívaných analgetik, aniž by absolvovali odvykací léčbu.

U 15 pacientů byla léčba vysazena. U 6 pacientů z důvodu nežádoucích účinků – urputná zácpa u 4 pacientů, u 1 pacientky se začaly zhoršovat stávající kloubní potíže, 1 pacient vysadil léčbu pro pruritus. 1 pacientka preferovala studijní medikaci gepanty. U 3 pacientů došlo k selhání účinnosti léčby po roce užívání. 6 pacientů léčbu ukončilo z důvodu nedostatečné účinnosti léčby. Jednalo se vesměs o pacienty s CM a nadužíváním analgetik.

U 10 dlouhodobých pacientů, užívajících léčbu déle než rok, jsme zkoušeli profylaktickou léčbu krátkodobě přerušit. U všech pacientů došlo již v prvním měsíci vysazení ke zvýšení počtu MMD, u některých téměř na vstupní počet migrén. Pacienti si nepřáli pokračovat další měsíc bez profylaxe a po opětovném nasazení biologické profylaxe došlo ke zlepšení na původní stav. Další pacienty jsme již poté k vysazení léčby nepřesvědčovali. Dále část pacientů referuje pokles účinku léčby několik dní před další aplikací. Někteří pacienti mají bolest hlavy vždy po aplikaci injekce. U části pacientů s CM je stále ponechána i tabletová profylaxe, kterou podle komorbidit pacienta ponecháváme nebo postupně redukuje.

Gepanty

Výzkum v léčbě migrény stále pokračuje. Nyní jsou ve studiích zkoušeny malé molekuly blokující CGRP receptor – gepanty. Jsou dostupné ve formě nosního spreje, rozpustných tablet nebo klasických tablet. 1. generace gepantů, vyvinutá před 15 lety se nedostala do prodeje kvůli potencionální hepatotoxicitě. Současná 2. generace gepantů je již bezpečná. Americká FDA hodnotila 4 typy gepantů. Ubrogapant je schválen pro akutní použití v dávkách 50 mg a 100 mg ve formě tablet, maximální denní dávkou je užití 200 mg. Ve studiích uvádělo

61 % subjektů úlevu od bolesti do 2 hodin po užití. Mezi nežádoucí účinky pak patří únava a nauzea. Rimegepant je registrován FDA, EMA i SÚKL k akutnímu i profylaktickému užití. Maximální denní dávka je 1 tableta – 75 mg, v profylaxi pak 1 tableta ob den. Mezi nežádoucí účinky patří nauzea a infekty močového traktu. Od dubna 2020 je předmětem studií pro užití u CM. Cena měsíčního podání je obdobná jako u antiCGRP protilátek. Schválení ZP je otázkou budoucnosti. Atogepant je také studijním lékem v prevenci EM i CM. Mezi popisované nežádoucí účinky patří únava, nauzea a zácpa. Posledním ze zkoumaných gepantů je vazegepant ve formě nazálního spreje a je určen k akutní léčbě (Tepper, 2020).

Závěr

Závěrem bych chtěla říct, že antiCGRP profylaxe je první cílenou specifickou terapií migrény. Dosavadní výsledky jsou u obou typů léčby u EM a CM podobné. Velmi účinná je také v léčbě bolesti hlavy z nadužívání medikace, kde nemusí na začátku léčby předcházet úplná detoxifikace. Redukcí migrenózních záchvatů dochází k dobrovolnému snížení nadužívané medikace. Aplikace je velmi jednoduchá a relativně pohodlná. Kontraindikací k jeho užívání je závažné kardiální a cerebrální onemocnění, gravidita a laktace, závislost na návykových látkách a mentální retardace neumožňující zhodnotit efekt léčby. Léčba má minimum nežádoucích účinků a prozatím žádné zjištěné lékové interakce. Monoklonální protilátky jsou dobře tolerovány, mají vysokou účinnost a prokazatelně zlepšují kvalitu života pacientů. Délka preventivní léčby prozatím není stanovena. Nevýhodou protilátek je jejich relativně vysoká cena, počet pacientů nasazených v jednotlivých centrech je omezen limity jednotlivých pojišťoven. Rychlost dostupnosti léčby pro pacienty je proto pomalejší, než jsme na začátku zavedení biologické léčby očekávali. V budoucnu se očekává příchod malých molekul, gepantů, v tabletové formě jak k léčbě akutního záchvatu, tak v léčbě preventivní.

LITERATURA

1. Diener H Ch, Tfelt-Hansen P, Dahlfö C, et al. Topiramate in migraine prophylaxis Results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. *J Neurol*. 2004;251:943-950. DOI 10.1007/s00415-004-0464-6.

2. Edvinsson L. the CGRP pathway in migraine as a viable target for therapies. *Headache*. 2018;58(Suppl. 1):33-47. doi: 10.1111/head.13305.

3. Edvinsson L. Role of CGRP in Migraine. *Handb Exp*

Pharmacol. 2019;255:121-130

4. Goadsby P, Boes C. New daily persistent headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72(Suppl. 2):ii6-ii9.

5. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R Vasoactive peptide re-

INZERCE

lease in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol.* 1990;28(2):183-187. doi: 10.1002/ana.410280213.

6. Hargreaves R, Olesen J. Calcitonin gene-related peptide modulators – the history and renaissance of new migraine drug class. *Headache.* 2019;59(6):951-970. doi:10.1111/head.13510.

7. Hepp, Z, Dodick DW, Varon SF, et al. Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia.* 2015;35(6):478-488. doi: 10.1177/0333102414547138. *J Headache Pain.* 2018;19(1):13.

8. Honkasalo ML, Kaprio J, Winter T, et al. Migraine and concomitant symptoms among 8167 adult twin pairs. *Headache.*

1995;35(2):70-78.

9. Chu LF, Angst MS, Clark D. Opioid-induced hyperalgesia in humans: Molecular mechanisms and clinical considerations. *Clin J Pain.* 2008;24:479-496.

10. Kotas R. Bolesti hlavy v klinické praxi, Maxdorf 2015.

11. Mathew NT. Pathophysiology of Chronic Migraine and mode of action of preventive medication. *J Headache.* 2011; <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2011.01955.x>.

12. Nežádal T. Chronická migréna. *Neurol. praxi.* 2019;20(2): 115-120.

13. Recober A. Pathophysiology of Migraine. Continuum (Minneapolis Minn). *Headache.* 2021;27(3):586-596, doi: 10.1212/

CON.0000000000000983.

14. Silberstein S, Lipton R, Sliwinski M. Classification of daily and near-daily headaches: field trial of revised IHS criteria. *Neurology.* 1996;47:871-875.

15. Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T. GBD 2015: migraine is the third cause of disability in under 50 s. *J Headache Pain.* 2016;17(1):104.

16. Tepper D. Headache Toolbox. *J. Headache Pain.* 2020;1037-1039. doi: 10.1111/head.13791.

17. Weatherall MW. The diagnosis and treatment of chronic migraine. *Ther Adv Chronic, Dis.* 2015;6(3):115-123. doi: 10.1177/2040622315579627.