

Liečba migrény u pacientov s nízkou compliance

MUDr. Jana Múdra

Neurologická ambulancia, Košice

Compliance je kľúčový faktor pri liečbe mnohých chronických ochorení. Compliance podľa slovníka znamená zhodu, ochotu, súlad a spoluprácu. Podobný význam predstavuje adherencia, ktorou označujeme dodržiavanie liečebných postupov. Zlá adherencia k liečbe je spojená so zlými výsledkami liečby a klesá so zložitou liečebnou terapiou. Neoptimálne užívanie liečby proti bolesti hlavy vrátane nadmerného užívania, ako aj nedostatočnej liečby môže zhoršiť bolesť hlavy a je rizikovým faktorom pre rozvoj chronickej migrény. Napriek dôležitosti adherencie k liečbe existuje málo štúdií, ktoré by skúmali adherenciu k liečbe u pacientov s migrénou. Z dostupných štúdií vyplýva, že adherencia k akútnej a chronickej medikácii pri liečbe migrény je nízka. V súčasnosti máme k dispozícii aj nové možnosti liečby migrény, ktoré zlepšujú compliance s liečbou.

Kľúčové slová: migréna, compliance, adherencia, akútna a profylaktická liečba, monoklonálne protilátky proti CGRP.

Migraine treatment in patients with poor compliance

Compliance is a key factor in the treatment of many chronic diseases. In the dictionary it means agreement, willingness, consistency and cooperation. Adherence has similar meaning. Poor treatment adherence is associated with poor results and decreases with the complexity of the treatment. Inadequate usage of headache treatment, including overuse of medication as well as underuse, can exacerbate headaches and is a risk factor for the development of chronic migraine. Despite the importance of treatment adherence, there are very few studies that have examined adherence of patients suffering from migraine. Available studies indicate that acute and prophylactic medication adherence in migraine treatment is low. Currently, new options are available for migraine treatment that also improve the compliance.

Key words: migraine, compliance, adherence, acute and prophylactic treatment, monoclonal antibodies against CGRP.

Úvod

Compliance podľa slovníka znamená zhodu, ochotu, súlad, spoluprácu. Vyjadruje ochotu pacienta dodržiavať liečbu navrhnutú lekárom, teda dodržiavanie postupov liečby. Podobný význam predstavuje adherencia, ktorou označujeme dodržiavanie (príľnavosť, oddanosť) medikamentózne liečby, teda mieru užívania farmák. V širšom význame compliance znamená mieru dodržiavania liečebného postupu navrhnutého lekárom, ktorý okrem príslušnej medikácie a pravidelných kontrol zahŕňa aj režimové opatrenia, ako sú zmena spôsobu života, diétne opatrenia, fyzická aktivita atď. (Golin et al., 2002; Grundmann, 1999). Niektorí autori preferujú označenie ad-

herencia, nakoľko compliance vnímajú ako vyjadrenie len pasívnej účasti pacienta v procese terapeutického rozhodovania (Hazard et al., 2009). V tejto súvislosti používame aj pojem perzistencia (zotrvanie na liečbe), čo je časový priebeh od začiatku až po ukončenie liečby. Migréna je ochorenie, ktoré postihuje 15 % dospelých jedincov, približne 6 % mužov a 18 % žien (Silberstein et al., 2004). Z výsledkov rôznych registrov vyplýva, že migréna je najviac invalidizujúcim a najnákladnejším ochorením v skupine nefatálnych chorôb (Leonardi et al., 2005; Steiner et al., 2018). Prevalencia vrcholí medzi 25. a 55. rokom života a ovplyvňuje najproduktívnejšie roky postihnutého (Hazard et al., 2009).

Jedným z rozhodujúcich faktorov vplývajúcich na výsledný efekt terapeutického postupu je compliance alebo adherencia pacienta k terapeutickému režimu. Adherencia sa týka dodržiavania časových intervalov, dávky a frekvencie liečby (Osterberg et Blaschke, 2005). Nedodržiavanie liečby je bežným problémom pri mnohých chronických ochoreniach. Zlá adherencia (menej ako 80 % liekov užívaných podľa predpisu) bola spojená so zlými výsledkami liečby (DiMatteo et al., 2002; DiMatteo, 2004; Haynes et al., 2008; Steiner et al., 2018; Yeaw et al., 2009). Existuje celý rad faktorov rozhodujúcich o adherencii k liečbe, teda vplývajúcich na compliance. Niektoré



KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORKY: MUDr. Jana Múdra, janamudra730@gmail.com
Neurologická ambulancia
Panelová 2, 040 01 Košice

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2022;23(4):324-329
Článok prijat redakci: 24. 4. 2022
Článok prijat k publikaci: 13. 6. 2022

z nich nemožno ovplyvniť vôbec – osobnosť pacienta, vek, pohlavie, kognitívne schopnosti, socioekonomické faktory. Za faktory, ktoré negatívne pôsobia na adhérenciu, považujeme: 1. čas potrebný na aplikáciu liekov, 2. zložitosť režimu podávania, 3. ťažkosti pri aplikácii, 4. nežiaduce účinky, 5. narušenie životného štýlu, 6. vysoká frekvencia dávkovania, 7. fóbia z injekcie, 8. nereálne očakávania od liečby, 9. depresia, ako aj náklady na liečbu (Cohen et al., 2007).

Napriek dôležitosti adhérencie k liečbe existuje málo štúdií, ktoré by skúmali adhérenciu k liečbe u pacientov s migrénou. Prvý prehľad dodržiavania liečby publikoval Rains so spolupracovníkmi v roku 2006 (Rains et al., 2006). Ramsey et al. vypracovali prehľad zameraný na adhérenciu k akútnej a preventívnej medikácii migrény (Ramsey et al., 2014). Tieto štúdie vo všeobecnosti naznačujú slabú adhérenciu k akútnej aj profylaktickej liečbe.

Akútna liečba

Väčšina štúdií, ktoré skúmali adhérenciu k akútnej liečbe, používala na jej posúdenie perzistenciu liečby, t. j. čas od začiatku až po prerušenie liečby. Z analýzy vyplýva, že iba 46–75 % (medián 56 %) pacientov si dopĺňa predpis na akútnu liečbu migrény (Rains et al., 2006; Ramsey et al., 2014). Prieskumy na základe pohovorov a denníkov zistili, že takmer polovica pacientov nemá konzistentnú adhérenciu k liečbe. Prospektívna krátkodobá štúdia elektronického denníka, počas ktorej si účastníci zaznamenávali užívanie liekov, zistila, že medzi pacientmi, ktorí mali predpísaný triptán, sa len u 105/301 (35 %) pohybovala adhérenca na dvoch tretinách počas 2–6-mesačného obdobia. Medzi týmito pacientmi 3273/7673 (43 %) neužilo triptán počas migrény, pravdepodobnej migrény alebo predpokladanej migrény (Nicholson et al., 2011; Nicholson et al., 2011). Uvedené štúdie však neobsahujú informácie o výbere predpísaných a voľnopredajných liekov, ich výber podľa charakteru atakov a údaje ako a kedy sa pacienti rozhodnú užiť medikáciu.

Neoptimálne užívanie liečby vrátane nadmerného užívania, ako aj nedostatočnej liečby môže zhoršiť bolesti hlavy a je rizikovým faktorom pre rozvoj chronickej migrény

(Bigal et al., 2008; Lipton et al., 2007, 2015; Reed et al., 2015). Pretože vedľajšie účinky sú najčastejšie uvádzaným dôvodom vysadenia liečby, je potrebné pacienta zapojiť do rozhodovania a plánovania liečby. Na zabezpečenie dobrej spolupráce je potrebné pacienta informovať o nežiaducich účinkoch, ktoré sú pri užívaní triptánov zvyčajne krátkodobé. Nežiaduce účinky triptánov sú väčšinou miernej intenzity a prechodného charakteru. Zvyčajne ich charakterizuje pocit tepla alebo chladu, tlak alebo tieseň v oblasti hrudníka a hrdla, pocit slabosti, únava, závraty, ospalosť, zmyslové poruchy vrátane parestézie a hypestézie. Kontraindikované sú pri ischemickej cievnej mozgovej príhode, infarkte myokardu v anamnéze, stredne závažnej a závažnej hypertenzii, koronárnych vazospazmoch a ochorení periférnych ciev. Podaniu triptánov sa vyhýbame pri hemiplegickej a kmeňovej migréne.

Profylaktická liečba

Profylaktické lieky ako antagonisti vápnikových kanálov, antidepresíva, antiepileptiká, antihypertenzíva boli vyvinuté na liečbu iných ochorení ako migréna a do praxe sa zaviedli na základe klinických štúdií (Aurora et al., 2010; Diener et al., 2010; Silberstein et al., 2012; Silberstein et al., 2004). V otázke adhérencie k profylaktickej liečbe migrény sa často stretávame so zložitým problémom. Často riešime pacienta komplexne – zameriavame sa na jeho ochorenie, ale aj jeho životný štýl, denný a spánkový režim, postoj k svojmu ochoreniu. Cieľom profylaktickej liečby migrény je redukovať frekvenciu záchvatov, zmierniť ich priebeh, skrátiť dĺžku atakov. Zlepšením efektu profylaktickej liečby znižujeme užívanie akútnej medikácie, obmedzujeme riziko nadužívania liekov, ako aj transformáciu migrény na chronickú formu. Keďže vedľajšie účinky sú najčastejšie uvádzaným dôvodom vysadenia preventívnych liekov na migrénu, preferujeme postupnú titráciu liečby s nízkou dávkou, začíname zvyčajne večernou dávkou. Profylaktické lieky podávame v stúpajúcich dávkach až do dávky optimálnej, keď nastane redukcia počtu záchvatov a redukcia intenzity o 50 %. Pokiaľ sú prítomné vedľajšie účinky

liečby akceptovateľné, s optimálnou dávkou pokračujeme 6–12 mesiacov a potom ju postupne vysadzujeme. Preferujeme monoterapiu. Zlá znášanlivosť liečby, ako aj jej vedľajšie účinky sú obmedzením pre užívanie preventívnej liečby. Predpokladá sa, že pacienti s migrénou sú citlivejší na vedľajšie účinky ako pacienti, ktorí trpia inými ochoreniami (Luykx et al., 2009). Tieto faktory sú hlavným dôvodom vysadenia liečby a u týchto pacientov často pozorujeme zlú adhérenciu. Adhérenca k liečbe po jednom roku je len 20 % (Hepp et al., 2015). Zvýšenie compliance tiež dosiahneme informovanosťou pacienta, nízkou frekvenciou dávkovania a oboznámením o reálnych očakávaniach výsledku liečby. Komorbidity sú ďalšou príčinou obmedzeného použitia profylaktickej liečby. Je dôležité vybrať správnu liečbu s prihliadnutím na komorbidity pacienta s čo najmenším rizikom vedľajších účinkov. Na základe toho, že profylaktické lieky majú (na rozdiel od akútnej medikácie) presne odporúčaný spôsob dávkovania, vieme vypočítať presné množstvo užívaných liekov. Analýza založená na tvrdeniach ukázala, že iba 16–56 % (medián 24 %) pacientov dodržiava užívanie preventívnych liekov počas 6–12-mesačného obdobia, pričom plynutím času sa miera adhérencie znižuje (Rains et al., 2006; Ramsey et al., 2014; Hepp et al., 2015). Hepp et al. hodnotili adhérenciu k preventívnej medikácii počas randomizovaných kontrolovaných štúdií (RCT) prevencie migrény a zistili, že 27–55 % (medián = 41 %) pacientov dodržiavalo medikáciu počas 12-mesačného obdobia (Yeaw et al., 2009). Prvý komplexný prehľad literatúry, ktorý ukázal, že profylaktická liečba je spojená so slabou adhérenciou a perzistenciou, bol publikovaný v roku 2014 kolektívom autorov (Hepp et al., 2014) a zahŕňa observačné a randomizované kontrolované štúdie s propranololom, amitriptilínom a topiramátom. Štúdie preukázali rozsah adhérencie od 41 % až 95 % po 2 mesiacoch, 21 % až 80 % po 6 mesiacoch a 35 % až 56 % po 12 mesiacoch liečby a rozsahy perzistencie 41 % až 88 % po 2 mesiacoch, 19 % až 79 % po 6 mesiacoch a 7 % až 55 % po 12 mesiacoch liečby. Súhrnná perzistencia RCT s propranololom,

amitriptylínom a topiramátom vykazovala hodnoty 77 %, 55 % a 57 % v uvedenom poradí, v 16.–26. týždni (Tab. 1).

Nežiaduce udalosti boli najčastejším dôvodom prerušenia liečby (24 % pre topiramát a 17 % pre amitriptylín). Primárne dôvody prerušenia liečby boli porovnané a sú zahrnuté v Tabuľke 2 a Grafe 1. Súhrnné údaje ukazujú, že perzistencia časom rýchlo klesá, pričom takmer polovica účastníkov RCT ukončila klinické skúšanie amitriptylínu a topiramátu počas 12–26 týždňov (45 % a 43 %) (Hepp et al., 2014).

Biologická liečba migrény

Biologická liečba migrény predstavuje prvú cieľnú profylaktickú liečbu, ktorá zasahuje priamo do patogenézy migrény. V súčasnosti dosahujú (už aj v praxi) výborný efekt v liečbe epizodickej (EM) a chronickej migrény (CM) humánne monoklonálne protilátky, ktoré dokážu s vysokou špecifitou blokovať CGRP ligand alebo jeho receptor. Kľúčový neuropeptid v patofyziológii migrény CGRP sa uvoľňuje z trigeminových perivaskulárnych nervových zakončení a dilatuje durálne a cerebrálne krvné cievy, degranuluje mastocyty, čo má za následok uvoľnenie zápalových mediátorov a spolu s glutamátom hrá úlohu pri centrálnom prenose bolestivých impulzov na neurónoch druhého rádu v trigeminocervikálnom komplexe, kde sa spracovávajú nociceptívne impulzy z meningov. Humánny erenumab je kompetitívny inhibítor CGRP receptora a humanizované monoklonálne protilátky fremanezumab, galcanezumab a eptinezumab sa viažu priamo na tento receptor. Liečba erenumabom sa ukázala ako účinná, bezpečná a dobre tolerovaná. Štúdia s erenumabom uvádza rozšírené údaje o účinnosti a bezpečnosti erenumabu po 5-ročnej otvorenej liečebnej fáze po ukončení 12-týždňovej dvojito zaslepenej liečebnej fázy. Táto štúdia poskytuje dôležité dôkazy o trvalej účinnosti a bezpečnosti liečby erenumabom počas 5 rokov (Ashina et al., 2019; Ashina et al., 2021; Ashina et al., 2019; Goadsby et al., 2020; Tepper et al., 2020), pričom sa kladie dôraz aj na zlepšenie kvality života súvisiaceho s migrénou najmenej po obdobie 5 rokov. Účinnosť fremanezumabu ako preventívnej liečby CM bola hodnotená v štúdiu fázy III RCT (Silberstein et al., 2017). Fremanezumab viedol k zníženiu priemerného počtu dní bolesti hlavy za mesiac aspoň o 50 % v 38 %, 41 % a 18 %

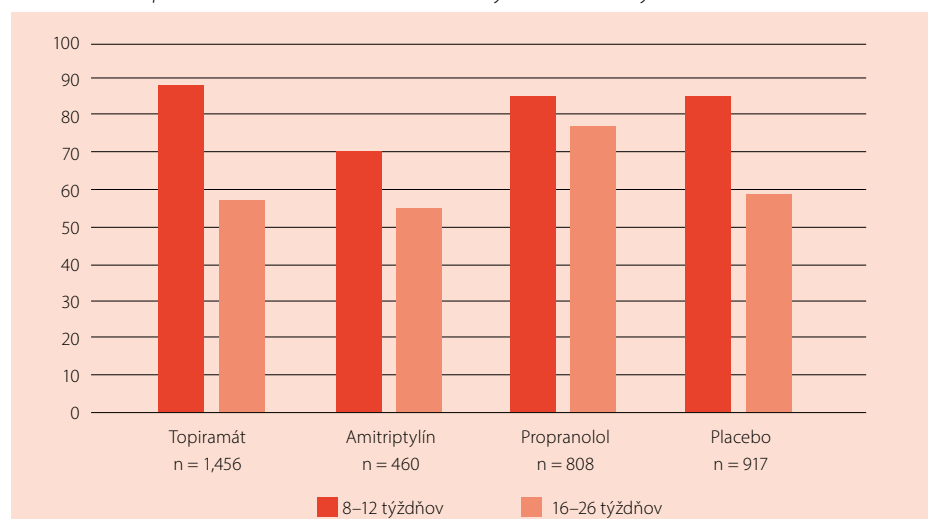
Tab. 1. Súhrnná perzistencia RCT s propranololom, amitriptylínom a topiramátom

	Dĺžka štúdie	
	8–12 týždňov	16–26 týždňov
Topiramát		
Počet všetkých pacientov	125	1,331
Počet pacientov, ktorí prerušili liečbu	15	573
Miera prerušenia	12,0 %	43,1 %
Perzistencia (1 – miera prerušenia)	88,0 %	56,9 %
Amitriptylín		
Počet všetkých pacientov	79	381
Počet pacientov, ktorí prerušili liečbu	24	172
Miera prerušenia	30,4 %	45,1 %
Perzistencia (1 – miera prerušenia)	69,6 %	54,9 %
Propranolol		
Počet všetkých pacientov	355	453
Počet pacientov, ktorí prerušili liečbu	49	104
Miera prerušenia	13,8 %	23,0 %
Perzistencia (1 – miera prerušenia)	86,2 %	77,0 %
Placebo		
Počet všetkých pacientov	241	676
Počet pacientov, ktorí prerušili liečbu	36	275
Miera prerušenia	14,9 %	40,7 %
Perzistencia (1 – miera prerušenia)	85,1 %	59,3 %

Tab. 2. Podiel pacientov, ktorí pretrvávajú na liečbe (%)

Perzistencia na liečbe podľa príčiny				
	Topiramát (%)	Amitriptylín (%)	Propranolol (%)	Placebo (%)
Nežiaduce udalosti	23,70	16,74	7,77	6,96
Voľba pacienta	5,56	18,56	1,21	6,25
Sledovanie prerušené	3,43	6,30	2,95	3,77
Iné	8,45	9,53	6,97	15,45

Graf 1. Podiel perzistencie na liečbe z randomizovaných kontrolovaných štúdií



v skupine s fremanezumabom štvrtročne, fremanezumabom mesačne a placebom ($p < 0,001$ pre obe porovnania s placebom). Štúdia FOCUS bola randomizovaná dvojito zaslepená štúdia fázy IIIb, ktorá preukázala účinnosť lieku pri ťažko liečiteľných, refraktérnych prípadoch s EM a CM (Ferrari et al., 2019). 12-týždňová multicentrická randomizovaná dvojito zaslepená štúdia s paralelnými skupinami preukázala, že

fremanezumab štvrtročne a raz mesačne bol dobre tolerovaný a preukázal trvalé zlepšenie migrenózných dní a invalidity súvisiacej s bolesťou hlavy až do 12 mesiacov u pacientov s migrénou (Goadsby et al., 2020). Galcanezumab je monoklonálna protilátka, ktorá je unikátna medzi štyrmi monoklonálnymi anti-CGRP protilátkami, pretože ako jediná preukázala svoju účinnosť ako preventívna liečba klastrových

INZERCE

INZERCE

bolestí hlavy (Goadsby et al., 2019). Štúdie EVOLVE-1 a EVOLVE-2 preukázali účinnosť galcanezumabu u pacientov s EM. Obe štúdie potvrdili, že pacienti s galcanezumabom hlásili menej migrenózných dní v porovnaní so skupinou s placebom (Stauffer et al., 2018; Stauffer et al., 2019; Skljarevski et al., 2018). Vedľajšie účinky monoklonálnych protilátok sú mierne a predstavujú infekcie horných dýchacích ciest, močové infekcie, komplikácie v mieste vpichu, ako mierna bolesť, pruritus a erytém v mieste vpichu, ďalej únavu, bolesti chrbta, artralgie, svalové kŕče a vracanie. Charakterizuje ich aj dlhý polčas trvania účinku

a nízka toxicita. Účinok jednotlivých protilátok je porovnateľný. V klinických štúdiách dosiahli minimálne 50% redukciu migrenózných dní oproti stavu pred liečbou, a to aj u pacientov so zlyhaním konvenčnej profylaktickej liečby a u pacientov s nadužívaním liečby. Podávajú sa podkožne, zvyčajne raz mesačne, resp. štvrtročne (fremanezumab). Nástup účinku môžeme očakávať v prvom mesiaci a ďalšou výhodou je, že ich nie je potrebné titrovať (Bártková, 2019). Všetky výhody tejto liečby s dobrou znášanlivosťou a dlhých časových intervaloch podania výrazne zlepšujú compliance s liečbou migrény.

Záver

Compliance je kľúčový faktor pri liečbe chronických ochorení. Zlá compliance je spojená so zlými výsledkami liečby a klesá so zložitou liečebnou režimom. Z dostupných štúdií vyplýva, že adhérenca k akútnej a chronickej medikácii pri liečbe migrény je nízka. Zlá znášanlivosť, vedľajšie účinky, denné užívanie konvenčnej profylaktickej liečby je príčinou zlej compliance. Nové možnosti liečby so zlepšenou toleranciou a priaznivým profilom vedľajších účinkov môžu zlepšiť compliance s liečbou a priebeh ochorenia.

LITERATÚRA

- Ashina M, Goadsby PJ, Reuter U, et al. Long-term safety and tolerability of erenumab: Three-plus year results from a five-year open-label extension study in episodic migraine. *Cephalalgia*. 2019;39:1455–1464. doi: 10.1177/0333102419854082.
- Ashina M, Goadsby PJ, Reuter U, et al. Long-term efficacy and safety of erenumab in migraine prevention: Results from a 5-year, open-label treatment phase of a randomized clinical trial. *Eur. J. Neurol.* 2021;28:1716–1725. doi: 10.1111/ene.14715.
- Ashina M, Kudrow D, Reuter U, et al. Long-term tolerability and nonvascular safety of erenumab, a novel calcitonin gene-related peptide receptor antagonist for prevention of migraine: A pooled analysis of four placebo-controlled trials with long-term extensions. *Cephalalgia*. 2019;39:1798–1808. doi: 10.1177/0333102419888222.
- Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, et al. Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PRE-EMPT 1 trial. *Cephalalgia*. 2010;30:793–803.
- Bártková A. Akutní a profylaktická terapie migrény. *Prakt. lékař.* 2019;15(4):208–212.
- Bigal ME, Serrano D, Buse D. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache*. 2008;48(8):1157–68.
- Cohen BA, Rieckmann P. Emerging oral therapies for multiple sclerosis. *Int J Clin Pract.* 2007;61:1922–30.
- DiMatteo MR, Giordani PJ, Lepper HS, et al. Patient adherence and medical treatment outcomes: a meta-analysis. *Med Care*. 2002;40(9):794–811.
- DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care*. 2004;42(3):200–09.
- Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, et al. PREEMPT 2 chronic migraine study group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia*. 2010;30:804–814.
- 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 3 b trial. *Lancet*. 2019;394:1030–1040. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31946-4.
- Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, et al. One-year sustained efficacy of erenumab in episodic migraine: Results of the STRIVE study. *Neurology*. 2020;95:e469–e479. doi: 10.1212/WNL.00000000000010019.
- Goadsby PJ, Dodick DW, Leone M, et al. Trial of Galcanezumab in Prevention of Episodic Cluster Headache. *N. Engl. J. Med.* 2019;381:132–141. doi: 10.1056/NEJMoa1813440.
- Goadsby PJ, Silberstein SD, Yeung PP, et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of fremanezumab in migraine: A randomized study. *Neurology*. 2020;95:2487–2499. doi: 10.1212/WNL.
- Golin CE, Liu H, Hays RD, et al. A prospective study of predictors of adherence to combination antiretroviral medication. *J Gen Intern Med*. 2002;17:756–765.
- Grundmann M. Compliance. *Klin farmakol farm.* 1999;13:3–5.
- Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;2:CD000011.
- Hazard E, Munakata J, Bigal ME, et al. The burden of migraine in the United States: current and emerging perspectives on disease management and economic analysis. *Value Health*. 2009;12(1):55–64.
- Hepp Z, Bloudek LM, Varon SF. Systematic review of migraine prophylaxis adherence and persistence. *J Manag Care Pharm*. 2014;20(1):22–33.
- Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, et al. Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia*. 2015;35:478–488.
- Leonardi M, Steiner TJ, Sacher AT, et al. The global burden of migraine: measuring disability in headache disorders with WHO's classification of Functioning, disability and Health (ICF). *J Headache Pain*. 2005;6(6):429–440.
- Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007;68(5):343–9.
- Lipton RB, Fanning KM, Serrano D, et al. Ineffective acute treatment of episodic migraine is associated with new-onset chronic migraine. *Neurology*. 2015;84(7):688–95.
- Luykx J, Mason M, Ferrari MD, et al. Are migraineurs at increased risk of adverse drug responses? A meta-analytic comparison of topiramate-related adverse drug reactions in epilepsy and migraine. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;85:283–288.
- Nicholson RA, Chibnall JT, Ng-Mak D, et al. Why wait? Reasons that patients delay taking a triptan during individual migraine attacks. *Headache*. 2011;51(S1):S6–7.
- Nicholson RA, Smith TR. Likelihood of patients adhering to acute medication during migraine attacks. Submitted for presentation at the annual scientific meeting of the American Headache Society, Washington, DC.
- Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353(5):487–97.
- Reed ML, Fanning KM, Serrano D, et al. Persistent frequent nausea is associated with progression to chronic migraine: AMPP study results. *Headache*. 2015;55(1):76–87.
- Rains JC, Lipchik GL, Penzien DB. Behavioral facilitation of medical treatment for headache—part I: review of headache treatment compliance. *Headache*. 2006;46(9):1387–94.
- Ramsey RR, Ryan JL, Hershey AD, et al. Treatment adherence in patients with headache: a systematic review. *Headache J Head Face Pain*. 2014;54(5):795–816.
- Silberstein SD, Holland S, Freitag F, et al. Quality standards Subcommittee of the American Academy of neurology and the American headache society. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the quality standards Subcommittee of the American Academy of neurology and the American headache society. *Neurology*. 2012;78:1337–134.
- Silberstein SD, Neto W, Schmitt J, et al. Topiramate in migraine prevention: results of a large controlled trial. *Arch Neurol*. 2004;61:490–495.
- Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, et al. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia*. 2018;38:1442–1454. doi: 10.1177/0333102418779543.
- Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *N. Engl. J. Med.* 2017;377:2113–2122. doi: 10.1056/NEJMoa1709038.
- Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, et al. Evaluation of Galcanezumab for the Prevention of Episodic Migraine: The EVOLVE-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2018;75:1080–1088. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.1212.
- Stauffer VL, Wang S, Voulgaropoulos M, et al. Effect of Galcanezumab Following Treatment Cessation in Patients with Migraine: Results from 2 Randomized Phase 3 Trials. *Headache*. 2019;59:834–847. doi: 10.1111/head.13508.
- Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T, et al. Migraine is first cause of disability in under 50 s: will health politicians now take notice? *J Headache Pain*. 2018;19(1):17.
- Tepper SJ, Ashina M, Reuter U, et al. Long-term safety and efficacy of erenumab in patients with chronic migraine: Results from a 52-week, open-label extension study. *Cephalalgia Int. J. Headache*. 2020;40:543–553. doi: 10.1177/0333102420912726.
- Yeaw J, Benner JS, Walt JG, et al. Comparing adherence and persistence across 6 chronic medication classes. *J Manag Care Pharm*. 2009;15(9):728–40.