

A Magyarországi Fájdalom Társaság Krónikus Fejfájás Munkacsoportja és a Magyar Fejfájás Társaság közös gyakorlati útmutatója a kalcitoningénnel kapcsolatos peptid (CGRP-) rendszerre ható gyógyszerek alkalmazásáról epizodikus és krónikus migrénben

Fehér Gergely dr.¹  ■ Szok Délia dr.² ■ Tajti János dr.² ■ Balogh Eszter dr.³ Bartha Áron dr.⁴ ■ Ambrus Szilvia dr.⁵ ■ Ertsey Csaba dr.⁶ Áfra Judit dr.⁷ ■ Kelemen Andrea Judit dr.⁸ ■ Kerényi Levente dr.⁹

¹Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Foglalkozás-orvostani Intézet, Pécs

²Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Neurológiai Klinika, Szeged

³Nyíró Gyula Országos Pszichiátriai és Addiktológiai Intézet, Budapest

⁴Petz Aladár Egyetemi Oktató Kórház, Neurológiai Osztály, Győr

⁵Semmelweis Egyetem, Fogorvostudományi Kar, Fogpótlástani Klinika, Budapest

⁶Swiss Clinic, Budapest

⁷Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Idegsebészeti és Neurointervenció Klinika, Budapest

⁸Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Neurológiai Klinika, Budapest

⁹Fejér Vármegyei Szent György Egyetemi Oktató Kórház, Neurológiai Osztály, Székesfehérvár

Bevezetés: A kalcitoningénnel kapcsolatos peptid (CGRP-) útvonal gátlása új terápiás lehetőséget kínál a migrénes rohamok megelőzésében.

Célkitűzés: A jelen vezérfonal célja, hogy gyakorlati útmutatást adjon az epizodikus és krónikus migrénben alkalmazható CGRP-gátlók biztonságos, hatékony és személyre szabott alkalmazásához a magyarországi klinikai gyakorlatban.

Módszer: A gyakorlati útmutatások a nemzetközi irányelvek, valamint az aktuális klinikai vizsgálati eredmények alapján kerültek kidolgozásra. Az ajánlás figyelembe veszi a gyógyszerek hatásosságát, mellékhatásprofilját, kontraindikációit, valamint a speciális betegcsoportokra vonatkozó szempontokat.

Eredmények és javaslatok: A CGRP-antagonisták – beleértve a monoklonális antitesteket és a gepántokat – hatásosságuk és kedvező biztonságossági profiljuk révén első vonalbeli kezelésként is alkalmazhatók a migrénroham kezelésében és megelőző kezelésében, különösen akkor, ha a beteg klinikai állapota, preferenciái vagy komorbiditásai ezt indokolják. A monoklonális antitestek és gepántok alkalmazása során a mellékhatások túlnyomórészt enyhék, a biztonságosság is kedvező. A terápiás döntést három hónapos értékelési periódusnak kell követnie, sikertelenség esetén pedig a gyógyszerelváltás vagy a kombinációs kezelés esetlegesen mérlegelendő.

Következtetés: A strukturált terápiás algoritmus és a betegre szabott megközelítés a nemzetközi irányelvek szerint igazoltan kedvező hatású lehet, és várhatóan hozzájárul a migrénes betegek életminőségének javulásához.

Orv Hetil. 2025; 166(50): 1963–1974.

Kulcsszavak: migrén, kalcitoningénnel kapcsolatos peptid, monoklonális antitestek, gepántok, akut kezelés, megelőző kezelés, gyakorlati útmutató

Joint practical guideline of the Hungarian Pain Society Chronic Headache Working Group and the Hungarian Headache Society on the use of calcitonin gene-related peptide (CGRP)-targeting therapies in migraine

Introduction: Inhibition of the calcitonin gene-related peptide (CGRP) pathway offers a novel therapeutic option in the prevention of migraine attacks.

Objective: The aim of this guideline is to provide practical recommendations for the safe, effective, and personalized use of CGRP inhibitors in episodic and chronic migraine within Hungarian clinical practice.

Method: The recommendations were developed based on international guidelines and current clinical trial evidence. The guideline takes into account drug efficacy, side-effect profiles, contraindications, as well as considerations for specific patient populations.

Results and recommendations: CGRP antagonists – including monoclonal antibodies and gepants – may be applied even as first-line acute or preventive treatments owing to their efficacy and favorable safety profiles, particularly when the patient's clinical status, preferences, or comorbidities justify their use. Adverse events are mostly mild, and overall safety is favorable. Therapeutic decisions should be followed by a three-month evaluation period, and in the case of insufficient response, drug switching or combination therapy should be considered.

Conclusion: According to international evidence, a structured therapeutic algorithm and a patient-tailored approach may have a beneficial effect and are expected to contribute to improved quality of life in patients with migraine.

Keywords: migraine, calcitonin gene-related peptide, monoclonal antibodies, gepants, acute treatment, preventive treatment, practical guideline

Fehér G, Szok D, Tajti J, Balogh E, Bartha Á, Ambrus Sz, Ertsey Cs, Áfra J, Kelemen AJ, Kerényi L. [Joint practical guideline of the Hungarian Pain Society Chronic Headache Working Group and the Hungarian Headache Society on the use of calcitonin gene-related peptide (CGRP)-targeting therapies in migraine]. *Orv Hetil.* 2025; 166(50): 1963–1974.

(Beérkezett: 2025. szeptember 25.; elfogadva: 2025. október 21.)

Rövidítések

5-HT_{1F} = 5-hidroxi-triptamin-1F; CGRP = (calcitonin gene-related peptide) kalcitonin génnel kapcsolatos peptid; CYP3A4 = citokróm P450 3A4; DALY = (disability-adjusted life years) funkcióromlással korrigált életévek; eGFR = (epidermal growth factor receptor) az epidermális növekedési faktor receptora; ICHD = (International Classification of Headache Disorders) a fejfájászavarok nemzetközi klasszifikációja; MIDAS = (Migraine Disability Assessment Scale) a migrén okozta képességsökkenést felmérő kérdőív; MOH = (medication-overuse headache) fájdalomcsillapító-túlhasználathoz társuló fejfájás; NSAID = (non-steroidal anti-inflammatory drug) nemsteroid gyulladáscsökkentő gyógyszer; RR = relatív rizikó; SCORE2 = (Systematic Coronary Risk Evaluation 2) a teljes populációra kidolgozott coronariakockázat-becslő modell; SCORE-OP = (Systematic Coronary Risk Evaluation – Older Persons) az idősebb populációra kidolgozott coronariakockázat-becslő modell

A migrén az egyik leggyakoribb és mind az egyén, mind a társadalom számára legnagyobb terhet jelentő neurológiai kórkép. A Global Burden of Disease Study 2019. évi adatai alapján a migrén a munkaképes korú lakosság körében a második helyen áll a munkaképességet legnagyobb mértékben csökkentő betegségek között, a nőknél pedig az első helyen áll a funkcióromlással korrigált életévek (DALY) mutató szerint. A migrénes rohamok nemcsak súlyos életminőség-romlást okoznak, hanem a

munkából való gyakori kieséssel, csökkent teljesítőképességgel és jelentős egészségügyi ellátási igénnyel is járnak. Újabb adatok szerint a migrénnel összefüggő betegségteher a rohamok közötti időszakokra is kiterjedhet, például túlérzékenységi tünetek, vestibularis zavarok formájában. A migrén önmagában – különösen az aurával járó forma – önálló cerebrovaszkuláris kockázati tényezőnek számít. A migrén tehát komplex, krónikus idegrendszeri betegség, kiemelten fontos, hogy mind a migrénrohamok megszüntetésére (akut kezelés), mind azok megelőzésére (preventív kezelés) hatékony és biztonságos gyógyszerek álljanak rendelkezésre [1–3].

Az elmúlt évtizedek kutatásai nyomán tisztázódott, hogy a kalcitonin génnel kapcsolatos peptid (CGRP) központi szerepet tölt be a migrén patomechanizmusában. Ez a neuropeptid elsősorban a trigeminovascularis rendszer aktivációja során szabadul fel, és erőteljes értágító, valamint neurogén gyulladást előidéző hatással rendelkezik. A migrénes roham alatt emelkedik a CGRP szintje a szisztémás keringésben, és klinikai vizsgálatok szerint a CGRP intravénás adagolása képes migrénszerű fejfájást provokálni fogékony egyéneknél. Ennek megfelelően a CGRP-rendszer – beleértve a peptidet és receptorait – célzott gátlása új terápiás irányt nyitott meg a migrén megelőzésében és akut kezelésében. A CGRP-rendszerre ható molekulák egyik csoportjába azok a monoklonális antitestek tartoznak, amelyek vagy magát a

CGRP-t, vagy annak receptorát blokkolják. A kis molekulatömegű orális szerek, a gepántok a CGRP-receptor antagonizálásával fejtik ki hatásukat [4].

A migrén kezelésében az eddig alkalmazott rohamoldó szerek (nemszteroid gyulladáscsökkentők [NSAID-ok], triptánok, illetve preventív szerek – lásd lent) alkalmazását egyrészt az ellenjavallatok (emelkedett cardiovascularis kockázat, instabil hypertonia, idősor), másrészt a központi idegrendszeri mellékhatások korlátozzák [5]. A páciensek mintegy harmada esetében a triptánok nem vagy nem megfelelően hatékonyak. A megszokott megelőző (preventív) szerek (béta-adrenerg-receptor-blokkolók, antikonvulzívumok, antidepresszánsok) sok esetben nem megfelelő hatásfokkal bírnak, illetve rossz tolerabilitási profiljuk miatt gyakori a terápia megszakítása. Emellett egyes hagyományos készítmények (valproát, topiramát) jelenleg egyáltalán nem adhatók termékeny korú nőknek.

A CGRP-rendszerre ható szerek – az előbb említett monoklonális antitestek és a gepántok – több szempontból is előnyösebbek lehetnek a hagyományos migrénelles kezeléseknél. Működésük célzott: közvetlenül a migrén kialakulásában kulcsszerepet játszó CGRP-t vagy annak receptorát blokkolják, ennek megfelelően alkalmazásukkal elkerülhetők vagy alacsonyabb arányban lépnek fel a nem specifikus, idegrendszert vagy cardiovascularis rendszert érintő mellékhatások. A CGRP-gátlók jobb tolerálhatóságot biztosítanak: nem jellemző rájuk a szedatív hatás, súlygyarapodást okozó vagy kognitív teljesítményt rontó mellékhatás, amelyek a korábban alkalmazott preventív készítmények tartós alkalmazását gyakran megakadályozták. További előnyük, hogy hatásuk gyorsan kialakul, míg a klasszikus preventív gyógyszerek hatásossága gyakran csak 2–3 hónap alatt mérhető fel. A napi rendszeres (egyszeri vagy többszöri) gyógyszerbevétele igénylő klasszikus megelőző szerekhez képest a monoklonális antitestek havonta vagy negyedévente való adagolása kényelmesebb lehet a betegek számára. Akut kezelésben előnyös, hogy nem váltanak ki érösszehúzódást, így azoknak is biztonsággal adhatók, akiknél a triptánok a mellékhatások miatt nem szedhetők, kontraindikáltak, vagy akik a triptánkezelésre nem megfelelően reagálnak. Emellett biztonságosan alkalmazhatók a 65 év feletti páciensek körében [6, 7].

A jelen gyakorlati útmutató célja, hogy áttekintést adjon a CGRP-rendszert célzó szerek típusairól, hatásmechanizmusairól, hatásosságáról és alkalmazási lehetőségeiről a migrén prevenciójában. Megjegyzendő, hogy a jelen vezérfonal jogilag nem egyenértékű az *Egészségügyi Közlöny*-ben megjelent szakmai protokollal. Továbbá a CGRP-rendszert célzó gyógyszerek nem mindegyike érhető el hazánkban, és rutinszerű felírásuk jelenleg nincs biztosítva; a finanszírozási szabályozás nem követi teljes mértékben az európai egészségbiztosítók többségének gyakorlatát.

A CGRP-gátló szerek típusai és farmakodinámiája

A CGRP 37 aminosavból álló neuropeptid, amely a perifériás és a központi idegrendszerben is megtalálható, különösen nagy koncentrációban a nervus trigeminus ganglionjában. A migrén patomechanizmusában betöltött szerepe komplex: hozzájárul az értágításhoz, a neurogén gyulladáshoz, valamint a fájdalomérzékelő pályák aktiválásához. A CGRP-rendszer farmakológiai gátlása két fő stratégia mentén történhet: az egyik lehetőség a CGRP-ligand közömbösítése (például galkanezumab, fremanezumab, eptinezumab), a másik pedig a CGRP-receptor blokkolása (például erenumab, illetve a kis molekulatömegű gepántok, mint a rimegepánt, ubrogepánt, atogepánt, zavegepánt). A gepántok rövidebb felezési idejű, szájon át szedhető készítmények, míg a monoklonális antitestek hosszan tartó hatást biztosító, parenteralisan alkalmazható szerek. Mindkét gyógyszercsoport előnye, hogy nem lép interakcióba a klasszikus neuromodulátor-rendszerekkel, ami kedvező mellékhatásprofil eredményez.

A monoklonális antitestek nagy molekulatömegük miatt nem jutnak át a vér–agy gáton (0,01%); hatásukat elsősorban a perifériás trigeminovascularis rendszerben, különösen a ganglion trigeminaléban és a meningealis erek körül fejtik ki. Ezzel szemben a gepántok kis molekulatömegű vegyületek, amelyek kismértékben (mintegy 2%) képesek ugyan behatolni a központi idegrendszerbe is, de klinikai hatásuk szintén főként perifériás mechanizmusokon keresztül érvényesül. A vér–agy gát penetranciája tehát különböző, de mindkét hatástípus célzott módon csökkenti a CGRP-mediált fájdalomjelzést és neurogén gyulladást [8]. A jelenleg használatban lévő CGRP-gátló szerekről az 1. táblázat nyújt áttekintést.

A monoklonális antitestek subcutan alkalmazhatók az eptinezumab kivételével, amely intravénás adást tesz szükségessé. A gepántok orális vagy intranasalis alkalmazásuk, így bizonyos betegek számára talán praktikusabb alternatívát jelenthetnek.

A migrén formái és jelentőségük

A migrén diagnosztikához a meghatározott jellemzőket mutató (tartam: 4–72 óra, jelleg: közepes-erős, 60%-ban féloldali, lökötő-feszítő, testmozgásra fokozódó) és kísérő tünetekkel (fény- és hangérzékenység, hányinger, hányás) járó legalább 5 fejfájás szükséges. Két fő formája az aurás és az aura nélküli migrén. Emellett számos atípusos vagy ritka megjelenési forma is ismert (például: hemiplegiás migrén, vestibularis migrén, elhúzóódó aura-tünetek, elhúzóódó migrénes roham, tenziós fejfájás aura-tünetekkel, retinalis migrén) [9].

A betegek többségében a fejfájásepizódok rohamszerűen jelentkeznek (epizodikus migrén). A jelenlegi osztályozás szerint epizodikus migrénnek tekintjük a króni-

1. táblázat | A CGRP-rendszerre ható szerek áttekintése

Hatóanyag	Típus	Célpont	Adagolás	Felezési idő	A forgalomba hozatal éve	Elérhető Magyarországon
<i>Erenumab</i>	Humán monoklonális antitest	CGRP-receptor	70/140 mg havonta sc.	~28 nap	2018	✓
<i>Fremanezumab</i>	Teljesen humanizált monoklonális antitest	CGRP-ligand	225 mg havonta vagy 675 mg 3 havonta sc.	~30 nap	2018	✓
<i>Galkanezumab</i>	Teljesen humanizált monoklonális antitest	CGRP-ligand	240 mg kezdődózis, majd 120 mg havonta sc.	~27 nap	2018	✗
<i>Eptinezumab</i>	Teljesen humanizált monoklonális antitest	CGRP-ligand	100–300 mg negyedévente iv.	~27 nap	2020	✗
<i>Rimegepánt</i>	Gepánt (kismolekula)	CGRP-receptor	75 mg naponta po. (akut) vagy 75 mg po. másnaponta (preventív)	~11 h	2020	✓
<i>Ubrogepánt</i>	Gepánt (kismolekula)	CGRP-receptor	50–100 mg po. (akut)	~5–7 h	2019	✗
<i>Atogepánt</i>	Gepánt (kismolekula)	CGRP-receptor	10–60 mg naponta po. (preventív)	~11 h	2021	✗
<i>Zavegepánt</i>	Gepánt (kismolekula)	CGRP-receptor	10 mg intranasalisan, szükség szerint	~5–7 h	2023	✗

CGRP = kalcitonin génnel kapcsolatos peptid; iv. = intravénás; po. = *per os*; sc. = subcutan

kus migrén kritériumait el nem érő eseteket, vagyis <15 fejfájásos nap/hó mellett. A klinikai gyakorlatban célszerű megkülönböztetni a kis és a nagy gyakoriságú epizodikus migrént, mivel a havi 10–14 migrénes napot észlelő betegek terápiás szempontból közelebb állnak a krónikus migrénhez. Krónikus migrénről akkor beszélünk, ha a beteg legalább egymást követő három hónapon keresztül havonta legalább 15 fejfájásos napot észlel, amelyek közül legalább nyolc migrénes típusú. A krónikus migrén gyakran társul depresszióval, alvászavarral és más betegségekkel, illetve fájdalomcsillapító-túlfogyasztással, és jelentősebb mértékben rontja az életminőséget [10].

Az epizodikus migrén kezelése kiemelt jelentőségű, megfelelő terápiával és betegedukációval megelőzhető a fejfájás krónikussá válása, ami évente akár a betegek mintegy 4–12%-ában bekövetkezhet [11]. A migrén súlyosbodásának, illetve krónikussá alakulásának legfőbb rizikófaktorai közé tartozik a gyógyszertúlhasználat (főként rohamgyógyszerek), a kezeletlen vagy alulkezelt pszichiátriai komorbiditások (például depresszió, szorongás), az alvászavarok, az elhízás, az alacsonyabb szocioökonómiai státusz, valamint koffein, illetve egyéb élvezeti cikkek vagy kábítószer túlzott fogyasztása és a már

kiinduláskor jelentős fokú (migrénből adódó) korlátozottság. A fentiek mellett a centrális szenzitizációt jelző cutan allodynia a migrén krónikussá alakulásának önálló prediktora [12].

Migrénes roham és CGRP-gátló kezelés

A migrén súlyosbodásának, illetve krónikussá válásának megelőzésére fontos a rohamok hatékony kezelése. Az elmúlt évek klinikai kutatásai egyértelműen megerősítettek, hogy a CGRP-rendszerre ható antagonisták közül a gepántok hatékony és biztonságos alternatívát nyújtanak az akut migrénes rohamok kezelésére. A gepántok szignifikánsan nagyobb arányban okoznak fájdalommentességet az alkalmazás után két órával, és jelentősen nagyobb arányban érik el a legzavaróbb kísérő tünetek megszűnését, mint a placebo, anélkül hogy számottevő mellékhatást okoztak volna [13–15]. A zavegepánt – nasalis alkalmazási útja okán – jó alternatívát jelenthet különösen azok számára, akiknél a vegetatív tünetek (hányinger, hányás) gyorsan kialakulnak, ugyanakkor a biohasznosulás döntő része feltehetően így is a gastrointestinalis rendszeren keresztül történik [16]. A roham-

2. táblázat | A gepántok hatékonyságának és biztonságosságának összehasonlítása placebokontrollált tanulmányok metaanalízisei alapján a migrénes roham kezelésében

Hatóanyag	Adagolás (forma)	Kétórás fájdalommentesség	Kétórás fájdalomcsillapítás	Gyakori mellékhatások
<i>Rimegepánt</i>	75 mg po.	20%	38%	Hányinger, szédülés
<i>Ubrogepánt</i>	50–100 mg po.	19%	38%	Hányinger, szájszárazság
<i>Zavegepánt</i>	10–20 mg intranasalisan	24%	40%	Ízérzékelési zavar, hányinger

po. = *per os*

kezelésben használatos gepántok összegzését a 2. táblázat tartalmazza.

Jelenleg nem áll rendelkezésre olyan klinikai vizsgálat, amely bármely gepántot közvetlenül hasonlítana össze más rohamoldó kezelésekkel. A *British Medical Journal* hasábjain nemrég közölt szisztematikus áttekintés és hálózati metaanalízis, amely 64 randomizált, kontrollált vizsgálatot foglalt magában, több mint 46 000 beteg bevonásával arra a következtetésre jutott, hogy a triptánok (eletriptán, rizatriptán, zolmitriptán és szumatriptán) szignifikánsan nagyobb arányban eredményeztek két órán belüli fájdalommentességet, mint a placebo és több más készítmény, köztük az újabb CGRP-receptor-antagonisták (ubrogepánt, rimegepánt), valamint a lazmiditán (amely az 5-hidroxi-triptamin-1F [5-HT_{1F}]-receptor szelektív agonistája, és a trigeminovascularis rendszer gátlásán keresztül hat, éresszehúzó mellékhatás nélkül) [17]. Vagyis a triptánok gyors hatásúak, de relatíve nagy a rohamkiújulás aránya (25–40%), és bár a gepántok kisebb kétórás hatékonysági rátával rendelkeznek, stabilabb és elhúzódóbb tünetmentességet biztosítanak. Ugyanakkor a fentiekben jelentős az individuális variabilitás, ami hangsúlyozza az egyénre szabott kezelés jelentőségét. Emellett fontos a megfelelő beteg tájékoztatás is. A gyorsabb és egyben tartósabb hatás kialakulását segítheti, ha a gepántokat a hagyományos rohamoldó szerekkel kombinálva adjuk (például NSAID + gepánt vagy triptán + gepánt). A gepántok nagy előnye, hogy az ismételt dózisirány kismértékű, és a szerek nem indukálnak fájdalomcsillapító-túlhasználathoz társuló fejfájást (medication-overuse headache – MOH) (lásd később). Fontos megjegyezni, hogy bár a triptán + gepánt kombináció jelenleg nem szerepel hivatalos ajánlásszintű terápiaként, a gepántokat vizsgáló randomizált, placebo-kontrollált klinikai vizsgálatok többségében engedélyezett volt a gepántok alkalmazása triptánnal egyidejűleg (például 'rescue medication' [sürgősségi kiegészítő gyógyszer] formájában), ezért a kombináció klinikailag előforduló, vizsgálatok által is megengedett lehetőségként értelmezhető – ugyanakkor rutinszerű terápiás javaslatként egyelőre nem tekinthető standardnak.

A triptánok használata világszerte kismértékű, és az adherencia is jelentős variabilitást mutat, aminek hátterében a kezdeti nem kielégítő terápiás válasz, illetve a mellékhatások fellépte áll a legnagyobb valószínűséggel [18]. Az újabb molekulák (például gepántok és ditánok) hatékony és jól tolerálható alternatívát jelentenek, elsősorban azoknál a betegeknél, akik nem reagálnak a triptánokra, vagy kontraindikáció áll fenn [19].

A parenterális hatású anti-CGRP-szereknek nincs létjogosultságuk a migrén akut kezelésében 1–3 havi adagolási rátájuk okán, ám a PROMISE-1 és PROMISE-2 vizsgálatok *post hoc* elemzése azt mutatta, hogy az intravénásan adott eptinezumab már 1 órán belül csökkentette a migrénes fejfájást, beleértve azokat a betegeket is, akiknél aura kísért a rohamot [20]. Az elemzés megerősíti, hogy az eptinezumab nemcsak profilaktikus hatással

bír, hanem akut fázisban is gyorsan hat, aminek klinikai relevanciája jelenleg még kérdéses.

Összegezve: a migrénes roham kezelésében (akut terápia) számos gyógyszeres lehetőség áll rendelkezésre, mint azt az aktuális hazai gyakorlati útmutatóban is leírták [21]. A gepántok egyértelműen a migrén rohamterápiájának integráns részét képezik akár mono-, akár kombinációs terápiában. Fontos az egyénre szabott kezelési terv kialakítása a klinikai kép, a társbetegségek, az alkalmazott gyógyszerek mellékhatásainak figyelembevételével. Emellett az adott személy életvitelének, elvárásainak ismerete is befolyásolja az optimális terápiát.

A migrén preventív kezelése anti-CGRP-készítményekkel

Az elmúlt évtizedben a CGRP-út vonalat célzó terápiák alapjaiban változtatták meg a migrén megelőző kezelésének lehetőségeit [22–25] (3. táblázat).

A gepántok közül a rimegepántot eredetileg rohamoldó szerként vezették be, azonban randomizált vizsgálatok igazolták profilaktikus hatékonyságát is (75 mg kétnaponta). Az atogepánt ezzel szemben eleve megelőző kezelés céljára fejlesztett készítmény, Magyarországon azonban jelenleg nem érhető el. A gepántok további előnye, hogy nem váltanak ki MOH-t. Hazánkban a rimegepánt profilaktikus alkalmazását egyelőre a magas ár korlátozza.

A monoklonális antitestek közül hazánkban jelenleg erenumab (receptorelles) és fremanezumab (ligandellenes) érhető el. A tapasztalatok szerint a korán elkezdett kezelés nagyobb eséllyel akadályozza meg a centrális szenzitizációt és a krónikus fájdalom-szindróma kialakulását [26, 27]. Több közelmúltbeli összefoglaló elemzés arra a következtetésre jutott, hogy összességében (biztonságosságot, hatékonyságot, valamint a rendelkezésre álló vizsgálatok minőségét figyelembe véve) az anti-

3. táblázat | A fejfájós napok számában $\geq 50\%$ -os javulást elérő betegek aránya a placebokontrollált tanulmányok metaanalízisei alapján epizodikus és krónikus migrén esetében az egyes szereknél

Hatóanyag	$\geq 50\%$ -os javulás (epizodikus migrén)	$\geq 50\%$ -os javulás (krónikus migrén)
CGRP/CGRP-receptor elleni monoklonális antitestek		
<i>Erenumab</i>	43–46%	33–39%
<i>Fremanezumab</i>	44–47%	36–42%
<i>Galkanezumab</i>	49–54%	41%
<i>Eptinezumab</i>	56–59%	33–38%
CGRP-receptor-antagonisták profilaktikus indikációval való alkalmazása		
<i>Atogepánt</i>	55–61%	41–43% (keves adat)
<i>Rimegepánt</i>	49–52%	Nincs elég adat

CGRP = kalcitonin génnel kapcsolatos peptid

CGRP-terápiák jobbak, mint a hagyományos preventív szerek [28, 29]. A fenti elemzések hátránya, hogy nem direkt összehasonlító vizsgálatokon, hanem ún. hálózati összehasonlító elemzésen (network metaanalysis) alapulnak, ám az egyetlen hagyományos és CGRP-gátló kezelést összehasonlító vizsgálat (topiramát *vs.* erenumab) hasonló eredménnyel zárult. Ezek alapján a legfrissebb nemzetközi és hazai ajánlások első vonalbeli opcióként is javasolják alkalmazásukat, különösen, ha a hagyományos terápiák kontraindikáltak vagy rosszul tolerálhatók [26, 27]. Hazánkban azonban a monoklonális antitestek felírása jelenleg egyedi méltányossági engedélyhez kötött, amelynek elvileg feltétele a hagyományos preventív terápia dokumentált sikertelensége.

Az európai ajánlás szerint a terápia hatékonyságát első alkalommal három hónap elteltével javasolt értékelni fejfájásnapló és validált kérdőívek (például Migraine Disability Assessment Scale – MIDAS) alapján; a hatékony kezelést 12–18 hónap után javasolt felfüggeszteni a beteg állapotának újraértékelésére, majd szükség esetén újraindítani [27].

Az *epizodikus migrén* megelőző kezelésében az anti-CGRP-szerek már havi ≥ 4 migrénes roham esetén első vonalbeli lehetőséget kínálnak [26, 27]. A korai bevezetés személyre szabott, hatékony és jól tolerálható terápiát biztosíthat, amely csökkenti a krónikus migrénbe való progresszió kockázatát [11]. Az ellátás során továbbra is fontos a multimodális megközelítés: a megfelelő rohamkezelés, az életmódbeli intervenciók és a pszichés komorbiditások célzott kezelése.

4. táblázat | Gyakori mellékhatások CGRP-gátló szerek esetén

Mellékhatás	Monoklonális antitestek (erenumab, fremanezumab, galkanezumab, eptinezumab)	Gepántok (rimegepánt, ubrogepánt, atogepánt, zavegepánt)
Obstipáció	3–4%	–
Injekciós reakciók (erythema, fájdalom)	2–3%	–
Kimerültség/influenzaszerű tünetek	1–2%	–
Allergiás reakciók (urticaria, angioedema)	<1%	–
Hányinger	–	2–5%
Álmosság	–	2–4%
Szédülés	–	1–3%
Szájszárazság	–	1–2%
Ízérzékelési zavar (zavegepánt, intranasalis)	–	1–3%
Májenzim-emelkedés (különösen hepatotoxikus szerek mellett)	–	1–4% (rimegepánt, atogepánt)

CGRP = kalcitonin génnel kapcsolatos peptid

A *krónikus migrén* az egyik legsúlyosabb primer fejfájásforma, amely havi ≥ 15 fejfájásos nappal jár, ezek közül ≥ 8 migrénes, és a tünetek legalább három egymást követő hónapon át fennállnak [9]. Jelentős életminőség-romlással és funkcionális károsodással társul, gyakran vezet MOH-hoz [24]. Az anti-CGRP-kezelés ebben a betegcsoportban is első vonalbeli lehetőséget jelent, különösen, ha gyors, jól tolerálható, és tartós hatás szükséges [26, 27].

Ugyanakkor ezek sem csodaszerek, nem minden beteg reagál kielégítően, mint az a 3. táblázatban is látható. Való életbeli adatok szerint az elsőként választott monoklonális antitesttel való kezelésre a betegek mintegy 72%-a reagál, de a nem reagálók egy része sikeresen váltható másik CGRP-ellenes szerre, ami alátámasztja a személyre szabott terápiás megközelítés jelentőségét (lásd később). Emellett kimutatták, hogy késői (12–24 hét után jelentkező) és ún. 'ultra-late' (rendkívül késői) válaszadók is előfordulnak, ami indokoltá teszi a kezelés tartósabb folytatását a végleges terápiás döntés előtt [28–31]. Összességében tehát, bár a CGRP-gátlók a leg-hatékonyabb migrénprevenziós gyógyszerek közé tartoznak, a nem megfelelően reagálók aránya 30–50% között mozoghat, és a kezelés során fontos a hatásosság rendszeres monitorozása és szükség esetén a gyógyszer-váltás mérlegelése.

Mellékhatások és biztonságosság

A CGRP-antagonisták alkalmazása során általában kedvező biztonságossági profil figyelhető meg. Ezek a szerek szelektíven a CGRP-rendszert célozzák, és nem befolyásolják jelentősen a központi idegrendszer klasszikus neurotranszmittereit vagy a cardiovascularis rendszert. Ezt erősíti meg Messina és mtsai 2023. évi szisztematikus áttekintése és hálózati metaanalízise is, amely szerint mind a monoklonális antitestek, mind a gepántok biztonságosnak és jól tolerálhatónak bizonyultak a migrén kezelésében [32]. Az eredmények alapján mindkét gyógyszer-csoport összességében kedvező mellékhatás-profilú, a súlyos mellékhatások előfordulása kismértékű. A leggyakoribb mellékhatásokat a 4. táblázat tartalmazza.

A monoklonális antitestek esetében az obstipáció (különösen erenumabnál) és az injekció helyi reakciói voltak a leggyakoribb panaszok, míg a gepántok főként enyhe gastrointestinalis tüneteket és álmosságot okoztak. Ugyanakkor az elemzés rámutatott arra is, hogy az egyes szerek között lehetnek különbségek: például az erenumab esetében a vérnyomás-emelkedés kockázata némileg nagyobb lehet, míg a gepántok esetében májenzim-emelkedés fordult elő igen ritkán, különösen hepatotoxikus gyógyszerek együttes alkalmazása esetén. A szerzők megerősítették, hogy mindkét gyógyszer-család jól tolerálható, és biztonságosan alkalmazható hosszú távú migrénmegelőzésre, beleértve a cardiovascularis komorbiditással élő betegeket is [32–34].

Bár a CGRP értágító hatású peptid, a jelenlegi bizonyítékok alapján a CGRP-gátló szerek cardiovascularis szempontból is biztonságosnak tekinthetők. Enyhe vagy közepes mértékű vérnyomás-emelkedést különösen erenumab alkalmazásával kapcsolatban figyeltek meg, főként preegzisztáló hypertonia esetén. Ezek a hatások ritkák, és általában nem teszik szükségessé a kezelés megszakítását. Noha a CGRP jelentős szerepet játszik az érfali homeosztázisban, humán vizsgálatok nem igazoltak fokozott kockázatot a CGRP hatását antagonizáló kezeléseknél [33]. Egy 2025-ös valóélet- (egészségbiztosítási adatokon alapuló) vizsgálat alapján az idősebbek és a cardiovascularis komorbiditással élő betegek esetében sem nőtt a cardiovascularis események gyakorisága [34]. Következtetéseik alapján stabil cardiovascularis betegség mellett a kezelés biztonságosnak tekinthető, míg akut cardiovascularis szindrómát követően egyéni mérlegelés szükséges, és legalább három hónapig nem javasolt a terápia megkezdése. Mindazonáltal a randomizált vizsgálatok nem vontak be cardio-, illetve cerebrovascularis eseményen átesett betegeket (sem pedig Raynaud-jelenségben szenvedőket), így ezekben a populációkban rutinszerű használatuk jelenleg törzskönyvön kívüli indikációnak számít (off-label), noha a fentiek alapján biztonságosnak tűnnek.

Migrén, stroke és CGRP

Az *Eller és mtsai* által készített áttekintés a CGRP-útvonalat célzó migrénterápiák és a stroke közötti összefüggéseket vizsgálja [35]. A CGRP neuroprotektív hatásokat is mutat ischaemiás stroke esetén, például javítja a kollaterális keringést, és csökkenti az ischaemiás-reperfúziós károsodást. Az állatkísérletek azonban arra utalnak, hogy a CGRP-receptor-antagonisták alkalmazása ronthatja az agyi ischaemiát azáltal, hogy gátolja a kollaterális véráramlást. A tanulmány hangsúlyozza a CGRP-gátló terápia hosszú távú cerebrovascularis biztonságosságát további kutatásának szükségességét, különösen azoknál a migrénes betegeknél, akiknél fokozott a stroke kockázata. A szerzők kiemelik a CGRP, az endothelfunkció és a vérlemezke-aktivitás közötti komplex kölcsönhatásokat, amelyek mind a migrén, mind a stroke patofiziológiájában szerepet játszanak. Ezért fontos azonosítani azokat a betegcsoportokat, amelyeknél a CGRP-útvonalat célzó új terápia alkalmazása cerebrovascularis események fokozott kockázatával járhat, noha a fent részletezett valóélet-vizsgálat ennek ellentmond [34].

Több friss szisztematikus áttekintés és metaanalízis megerősíti, hogy a migrén – különösen az aurával járó forma – szignifikánsan emeli a stroke, a szívinfarktus és a cardiovascularis halálozás kockázatát [36, 37]. *Huang és mtsai* ezzel összhangban rámutattak, hogy a migrén önmagában is cardiovascularis rizikófaktor, ez a hatás azonban interakcióban áll az életmódi tényezőkkel (például dohányzás, fizikai inaktivitás, elhízás) és a klasszikus rizikófaktorokkal (hypertonia, hyperlipidaemia, diabetes).

Aurás migrén esetén a kockázat tovább fokozódik, különösen nők, dohányzók és hormonális fogamzásgátlót használók körében. A szerzők kiemelik, hogy a migrénes betegek cardiovascularis szűrése és multidiszciplináris gondozása indokolt, különösen, ha egyéb rizikófaktorok is fennállnak [38]. Célszerű figyelembe venni az aktuális ajánlások alapján a vérnyomásbeosztásokat, illetve a praediabetes/diabetes kategóriákat is [39, 40]. Bővebben lásd az 5. táblázatban.

Bizonyos állapotok önmagukban is elegendő cardiovascularis rizikót jelentenek ahhoz, hogy ha a hypertonia kritériumait még el nem érő, de emelkedett vérnyomással együtt fordulnak elő, a vérnyomáscsökkentő terápia megkezdése indokolt legyen. Az ilyen állapotok közé tartozik a közepes vagy súlyos krónikus vesebetegség, a már igazolt klinikai cardiovascularis betegség (például koszorúér-betegség, cerebrovascularis betegség, perifériás artériás betegség vagy szívelégtelenség), az egyidejű célszervkárosodás (például mikroalbuminuria, bal kamrai hypertrophia), továbbá a diabetes mellitus és a familiáris hypercholesterinaemia (valószínű vagy biztos diagnózis alapján) [39].

Amennyiben a fenti, önmagukban is nagy kockázatot jelentő állapotok nem állnak fenn, úgy a teljes populációra kidolgozott kockázatbecslő modellek – mint a Systematic Coronary Risk Evaluation 2 (SCORE2) és az idősebb populációra kidolgozott SCORE-Older Persons (OP) – használata javasolt a tízéves cardiovascularis kockázat meghatározására. Az emelkedett vérnyomású

5. táblázat | Az aktuális vérnyomás- és vércukorértékek szerinti kategóriabeosztás

Kategória	Kritériumok
Normális vérnyomás	<120/70 Hgmm
Emelkedett vérnyomás	120–139 Hgmm systolés érték vagy 70–89 Hgmm diastolés érték
1. fokú hypertonia	140–159 Hgmm systolés érték vagy 90–99 Hgmm diastolés érték
2. fokú hypertonia	160–179 Hgmm systolés érték vagy 100–109 Hgmm diastolés érték
3. fokú hypertonia	≥180 Hgmm systolés érték vagy ≥110 Hgmm diastolés érték
Normál glykaemiás érték	Éhomi vércukor <5,6 mmol/l ÉS OGTT 2 h <7,8 mmol/l ÉS HbA _{1c} <5,7%
Praediabetes – éhgyomri glükóz	Éhomi vércukor: 5,6–6,9 mmol/l
Praediabetes – glükóztolerancia-teszt	OGTT 2 h: 7,8–11,0 mmol/l
Praediabetes – HbA _{1c} alapján	HbA _{1c} : 5,7–6,4%
Diabetes	Éhomi vércukor ≥7,0 mmol/l VAGY OGTT 2 h ≥11,1 mmol/l VAGY HbA _{1c} ≥6,5% VAGY random glykaemia ≥11,1 mmol/l + tünetek

HgbA_{1c} = glikált hemoglobin; OGTT = orális glükóztolerancia-teszt

(tehát definíció szerint még nem hypertóniás), de egyébként nem nagy kockázatú felnőttek esetén ezek a modellek segítenek a vérnyomáscsökkentő terápia indikációjának meghatározásában. A kockázatbecslő modellek megbízhatóbb előrejelzést nyújtanak, mint a klinikai megítélés vagy az egyedi rizikófaktorok egyszerű számbavétele [33]. Célszerű szem előtt tartani a terápia indításakor, hogy számos vérnyomáscsökkentő rendelkezik migrénprofilaktikus hatással [21, 31, 41].

Összegezve: a CGRP-gátló kezelés érrendszeri szempontból biztonságosnak mondható, de a beteg rizikóstatusának részletes felmérése szükséges, és közepes vagy nagy vascularis rizikó esetén a kezelés szoros monitorozása, illetve a beteg rizikóstatusának megfelelő kezelés és szakirányú konzultáció javasolt, amelynek taglalása meghaladja ajánlásunk kereteit, de az aktuális irányvonalak részletesen tartalmazzák [39, 42].

CGRP és immunreakciók

A CGRP-út vonalat célzó terápiák – mint a monoklonális antitestek és a gepántok – bizonyítottan hatékonyak a migrénes rohamok megelőzésében, ám újra és újra felmerülnek kérdések ezeknek a szereknek az immunrendszerre gyakorolt hatásairól (különösen a monoklonális antitestek esetén), főleg az esetleges autoimmunitás és a fertőzések számának növekedése szempontjából [43].

Egy 2025. évi metaanalízis, amely 37 randomizált, placebokontrollált vizsgálatot foglalt magában, megállapította, hogy a CGRP-gátló terápiák alkalmazása enyhén növeli a fertőzések relatív kockázatát (RR = 1,08); a gyakorlatban ez azt jelenti, hogy 287 beteg kezelése vezethet 1 további fertőzőeset esethez. Az egyes szerek közül a galkanezumab és az eptinezumab nagyobb dózisa mutattak szignifikáns kockázatonövekedést. A legtöbb súlyos, advers eseménynek minősíthető fertőzést erenumab esetén jelentették (36 eset 11 vizsgálatban), míg a fremanezumabhoz kapcsolódott a legkevesebb ilyen esemény (3 eset 3 vizsgálatban). A gepántok (atogepánt, rimegepánt) nem mutattak szignifikáns kockázatonövekedést, bár egyes tanulmányok utalnak bizonyos fertőzések (például húgyúti fertőzések) előfordulására [43]. A súlyos fertőzések aránya ennél jóval kisebb: a metaanalízis csak 5 szepszises esetet talált a teljes vizsgálati populációban az összes CGRP-gátló monoklonális antitest esetében.

Bár a CGRP-gátlók általában jól tolerálhatók, egy esetsorozat nyolc olyan beteget mutatott be, akiknél új vagy súlyosbodó gyulladásos állapotok jelentkeztek a CGRP-gátló monoklonális antitestek alkalmazásának megkezdése után. Ezek közé tartozott például a pikkelysömör fellángolása és új autoimmun betegségek kialakulása [44]. Mindazonáltal ezek kis száma nem utal szignifikáns összefüggésre, és további klinikai vizsgálatok szükségesek ennek megítélésére. Jelenleg nem áll rendelkezésre olyan adat, hogy a CGRP-rendszerre ható szerek egyáltalán kockázatot jelentenek későbbi autoimmun

körkép kialakulása szempontjából, sőt vannak arra utaló vizsgálatok, hogy egyéb autoimmun kezelések mellett is biztonságos a használatuk (például sclerosis multiplex) [45].

Speciális kérdések

Fájdalomcsillapító-túlhasználatához társuló fejfájás

A MOH a fejfájászavarok nemzetközi klasszifikációja (ICHD-3) szerint másodlagos fejfájástípus, amely tartósan fennálló vagy visszatérő primer fejfájás (a leggyakrabban migrén vagy tenziós fejfájás) talaján alakul ki. A definíció szerint akkor diagnosztizálható a körkép, ha a beteg havonta legalább 15 napon tapasztal fejfájást, amely egyidejűleg legalább három hónapon át akut fejfájás-csillapító szer túlzott mértékű használatával társul. A túlhasználat mértéke gyógyszercsoportonként eltérő: triptánok, ergotaminszármazékok és kombinált analgetikumok esetében már ≥ 10 nap/hónap feletti alkalmazás, míg egyszerű analgetikumok (például paracetamol, NSAID-ok) esetén ≥ 15 nap/hónap feletti szedés tekinthető diagnosztikusnak [46]. A fájdalomcsillapító-túlhasználat egyrészt számos mellékhatáshoz vezethet, másrészt a konstans fájdalom miatt egyéb fájdalomcsillapítókat és szedatívumokat (opioidok, benzodiazepinek) is felírnak a betegnek, ami függőséghez vezethet. A kezelés a beteggel történt részletes megbeszélés után az alkalmazott fájdalomcsillapítók azonnali elhagyásán alapszik (ha addiktív szer is van közöttük, akkor ennek fokozatos leépítése szükséges), ami az esetek kétharmadában önmagában is hatékony. Emellett panasz esetén egyéb gyógyszercsoportba tartozó rohamterápia beállítása is szóba jön (például NSAID-túlhasználat helyett triptán vagy gepánt alkalmazása, triptántúlhasználat okán gepánt alkalmazása) [21, 31]. A gepántok alkalmazása nem járt a gyógyszer-túlhasználattal járó fejfájás kialakulásának fokozott kockázatával, szemben más akut migrénes kezelésekkel, mint például a triptánok vagy opioidok. Ezáltal a gepántok biztonságosabb alternatívát jelenthetnek azoknak a betegeknek, akik hajlamosak a gyógyszer-túlhasználatra, vagy akiknél már kialakult a körkép [47].

A *Sirilertmekasakul és mtsai* által végzett 2024. évi szisztematikus áttekintés és metaanalízis öt fázis III. randomizált, kontrollált vizsgálatot elemzett, amelyekben epizodikus vagy krónikus migrénben szenvedő, gyógyszer-túlhasználatban érintett betegek vettek részt. Az eredmények alapján a CGRP-gátló monoklonális antitestek alkalmazása szignifikánsan növelte annak esélyét, hogy a betegek a gyógyszer-túlhasználat állapotából nem túlhasználó státuszba kerüljenek. Különösen a triptánokat túlhasználó betegek esetében volt jelentős a javulás, de a többféle gyógyszer-túlhasználó csoportban is pozitív hatást figyeltek meg. Ezzel szemben az egyszerű analgetikumokat túlhasználó betegek esetében nem volt szignifikáns javulás [48].

A kórkép terápiájaként az aktuális európai ajánlások alapján topiramáttal, onabotulinumtoxinA-val vagy CGRP-ellenes monoklonális antitesttel való kezelés jön szóba [21, 49]. Egy friss metanalízis eredménye alapján azonban a CGRP-gátló kezelés és a nervus occipitalis infiltráció kombinációja tekinthető a leghatékonyabb terápiának a kórkép kezelésében, különösen krónikus migrénhez társuló esetekben, ami további vizsgálatokat igényel [50].

Depresszió és CGRP

A CGRP szerepe a migrén patomechanizmusában jól ismert, ám egyre több bizonyíték utal arra, hogy a CGRP a hangulati zavarok, különösen a major depressziós zavar kialakulásában és fennmaradásában is részt vehet. A neuropeptid expressziója nagymértékű az affektív szabályozásban részt vevő agyterületeken, így az amygdalában, a hippocampusban, a periaquaeductalis szürkeállományban és a nucleus accumbensben. Emellett aktiválja a hypothalamus–hypophysis–mellékvese tengelyt, közvetítve a stresszre adott válaszreakciókat [51].

Állatkísérletes modellekben kimutatták, hogy a CGRP túlexpressziója, illetve exogén CGRP beadása depresszív és szorongásos viselkedéshez vezet, miközben a CGRP-antagonisták alkalmazása antidepresszáns-szerű hatást vált ki. Emellett a kortikoszteron-indukált depressziós egérmodellekben fokozott CGRP-expressziót figyeltek meg a limbicus rendszer különböző struktúráiban. Humán vizsgálatokban szintén összefüggést találtak a CGRP-szintek és a depresszió súlyossága között: major depresszióban szenvedő betegek szérumában emelkedett CGRP-koncentrációt mértek, és pozitív korrelációt figyeltek meg a CGRP-szint és a depressziós tünetek intenzitása között [51, 52].

A migrén és a depresszió közötti komorbiditás jól dokumentált: a migrénes betegek körében a depresszió prevalenciája 2–3-szor nagyobb az átlagnépességhez viszonyítva. Ezzel összhangban az anti-CGRP-terápiák nemcsak a fejfájás-frekvenciát csökkentik, hanem közvetetten kedvező hatást gyakorolhatnak a depressziós tünetekre is, különösen azoknál a betegeknél, akiknél mindkét kórállapot fennáll [53].

Ezt a hipotézist erősítik meg a UNITE-vizsgálat eredményei is: ez volt az első olyan randomizált, placebo-kontrollált klinikai vizsgálat, amely kifejezetten a krónikus migrén és a komorbid depresszió egyidejű kezelésének hatásait értékelte fremanezumab alkalmazásával. A fremanezumabbal kezelt csoportban a havi migrénes napok száma szignifikánsan csökkent, szemben a placebót kapó csoporttal. Emellett a Hamilton Depresszió Skála pontszámaiban is jelentős javulást tapasztaltak a fremanezumabcsoporthoz, szemben a placebóval kezelt betegekkel. A nyílt szakasz során a pozitív hatások fennmaradtak, ami arra utal, hogy a fremanezumab hosszú távon is előnyös lehet a komorbid migrén és a depresszió kezelésében [54].

Mindezek alapján a CGRP és a depresszió közötti kapcsolat biológiai megalapozott, bár nincs teljesen feltárva. A CGRP-gátlók, különösen a fremanezumab, nemcsak a migrénes panaszok csökkentésében hatékonyak, hanem egyes esetekben a komorbid affektív tünetek mérséklésében is szerepet játszhatnak. Jelenleg ezeknek a szereknek nincs direkt antidepresszáns indikációjuk, a fent említett vizsgálatok fényében azonban a CGRP-antagonisták új terápiás lehetőséget kínálhatnak olyan migrénes betegek számára, akik depressziós tünetekkel is küzdenek, amit már korábbi keresztmetzeti tanulmányok is felvetettek [55]. A jövőbeli vizsgálatok feladata a hatások pontosabb mechanisztikus feltárása és klinikai értékelése.

A CGRP-kezelések váltása és a teljes CGRP-blokád

A CGRP elleni monoklonális antitestek közötti váltás hatékonysága nem megfelelő válasz esetén egyre inkább bizonyítottá válik a szakirodalomban, és az aktuális európai ajánlás ennek megfontolását is lehetővé teszi [27]. Vannak arra utaló adatok, hogy a CGRP-gátló monoklonális antitesttel végzett terápiák közötti váltás, legyen az ligand–ligand, illetve ligand–receptor célpontú antitestek közötti vagy különböző alkalmazási módok (subcutan vs. intravénás) közötti, hatékony stratégia lehet azoknál a migrénes betegeknél, akik nem reagálnak az elsőként választott kezelésre. Ezek az eredmények alátámasztják a személyre szabott kezelési megközelítések fontosságát a migrén prevenciójában [56–59].

Kérdés, hogy a teljes CGRP-gátló (gepánt + monoklonális antitest) kezelésnek van-e létjogosultsága. A kombinált CGRP-blokád elméleti előnye, hogy a monoklonális antitestek tartósan gátolják a CGRP-ligand vagy -receptor működését, míg a gepántok gyors, átmeneti blokádot biztosítanak, ezáltal kiegészítő megelőző vagy akut terápiás szerepük is lehet. Az eddig elvégzett vizsgálatok nem találtak számottevően több mellékhatást kombinált CGRP-blokád esetén [16]. Egy 2024-ben publikált, 516 beteg adatait feldolgozó retrospektív vizsgálat szerint a gepántok (főként a rimegepánt) és a CGRP-gátló monoklonális antitestek együttes alkalmazása jól tolerálhatónak bizonyult, súlyos mellékhatásokat nem észleltek [60]. Bár a kombinált terápia jelenleg nem része a klinikai irányelveknek, a rendelkezésre álló adatok alapján ígéretes lehetőségnek tűnhet a nem megfelelően kontrollált migrénes esetekben, de ez még további vizsgálatokat igényel.

Kontraindikációk

A CGRP-gátló szerek alkalmazása során figyelembe kell venni az egyes betegcsoportok sajátos farmakodinámiás és klinikai jellemzőit. Bár ezek a szerek általában jól tole-

rálhatók, bizonyos populációk esetében fokozott óvatosság indokolt.

Gyermekvállalás tervezése esetén a gepántok és a CGRP-gátló monoklonális antitestek alkalmazását elővigyázatossági okokból abba kell hagyni megfelelő humán adatok hiányában. A gepántok szedését legalább egy héttel a tervezett fogamzás előtt javasolt felfüggeszteni. Ezzel szemben a CGRP-gátló monoklonális antitestek hosszú felezési idejük miatt hónapokig kimutathatók a szervezetben, emiatt ezek alkalmazását legalább öt hónappal a tervezett fogantatás előtt ajánlott leállítani, hogy a szervezetből teljes mértékben kiürüljenek.

Várandósság és szoptatás (anyatejes táplálás) alatt sem javasolt alkalmazásuk, mivel humán adatok itt sem állnak még rendelkezésre. Szoptatás esetén nem ismert, hogy a hatóanyag kiválasztódik-e az anyatejbe, ezért alkalmazása kerülendő.

Idős betegek esetében a CGRP-antagonisták farmakokinetikája nem változik jelentősen 65 év felett, ugyanakkor gyakori a polifarmácia és a multimorbiditás, így fokozott klinikai monitorozás szükséges.

Mivel a monoklonális antitestek eliminációja nem érinti a vesét, enyhe-középsúlyos vesekárosodás esetén nincs szükség dózismódosításra. Ennél súlyosabb (30 ml/perc alatti eGFR) vesekárosodásban szenvedő betegeket nem választottak be a vizsgálatokba, ezért a monoklonális antitestek biztonságosságára nincs adatunk. A gepántok esetében viszont súlyos vesekárosodás (eGFR <30 ml/perc) mellett nem ajánlott az alkalmazás (atogepánt), vagy dóziscsökkentés szükséges.

Enyhe-közepes májkárosodás esetén a monoklonális antitestek alkalmazása biztonságos, mivel nem befolyásolják érdemben a májfunkciót, súlyos szervi elégtelenség esetén azonban nem teljesen ismert a kezelés biztonságossága. Ezzel szemben a gepántok metabolizmusa a májon keresztül (CYP3A4) történik, ezért közepes-súlyos májkárosodás esetén lehetőleg kerülendő (közepes károsodás: esetlegesen dóziscsökkentés szóba jöhet; súlyos károsodás: nem javasolt), enyhe károsodás esetén pedig dózismódosítás mérlegelendő.

A CGRP értágító tulajdonsága miatt elméletileg csökkenhet az érfali kompenzáció, de a jelenlegi humán vizsgálatok alapján nincs fokozott ischaemiás rizikó. Stabil cardiovascularis állapot mellett biztonságosnak tekinthetők, akut cardiovascularis eseményt követően azonban a kezelés csak legalább három hónap elteltével indítható, de jelenleg erre sincs szakmai ajánlás, csak valóélet-adatokra támaszkodhatunk.

Következtetés

1. A rimegepánt, az ubrogepánt és a zavegepánt a migrén rohamkezelésében az elsőként választható szerek közé tartozik.

2. A CGRP-gátló monoklonális antitestek és a gepántok közül az atogepánt és a rimegepánt elsőként választhatók a migrén megelőző (preventív) kezelésében.

3. A rimegepánt jelenleg a CGRP-rendszerre ható egyetlen olyan szer, amely mind roham-, mind preventív terápiára alkalmas migrén esetén.

4. Mivel a CGRP-gátló terápiák jelenleg hazánkban egyedi méltányossági engedélyhez vannak kötve, és alkalmazásuk előfeltétele a korábban alkalmazott preventív kezelések (például béta-blokkolók, antiepileptikumok, antidepresszánsok stb.) dokumentált sikertelensége vagy intoleranciája, a klinikai gyakorlatban célszerű elsőként ezekkel a hagyományos szerekkel próbálkozni. Amennyiben az alkalmazott CGRP-gátló szer mellett a terápiás válasz nem kielégítő, válthatunk másik CGRP-gátlóra, vagy kombinálhatunk mellé hagyományos intervallumterápiát is. A teljes CGRP-gátlásra (gepánt + CGRP-gátló monoklonális antitest) vonatkozóan nincs elég klinikai adat.

5. A legtöbb előnyt az anti-CGRP-kezelésekből azok a betegek élvezhetik, akiknél közepesen súlyos vagy súlyos, gyakori epizodikus vagy krónikus migrén áll fenn, akik nem tolerálják vagy kontraindikáció miatt nem szedhetik a hagyományos preventív szereket, illetve akiknél az akut kezelés kivitelezhetetlen (például a roham kezdetén jelentkező hányás miatt) vagy nem hatékony. Emellett előnyös lehet triptánkezelésre nem megfelelően reagáló betegekben, gyógyszerátúhasználatnál küzdőkben, valamint súlyos életminőség-romlást okozó migrén esetén is.

6. A terápia megkezdése előtt fejfájásnapló vezetése és a migrén súlyosságának meghatározása is szükséges.

7. A preventív kezelés hatékonyságát legalább három hónap kezelés után érdemes először felmérni, ezután történjen objektív válaszértékelés (fejfájós napok száma, rohamgyógyszer-használat, életminőség). Célszerű ezt megismételni a hatodik hónapban, tekintettel arra, hogy a kezelés hatékonysága az idő elteltével további javulást mutathat.

8. A CGRP-rendszerre ható monoklonálisantitest-kezelés időtartama 12–18 hónap, utána elhagyása megpróbálható, szükség esetén újakezdhető. Gepánt alkalmazása (atogepánt/rimegepánt) esetén a minimális preventív kezelési idő hat hónap, utána szükség esetén szintén újakezdhető.

9. A szerek hatékonysága mellett a biztonságosságuk is megfelelő.

10. A jelenlegi klinikai adatok alapján a CGRP-ellenes terápiák cardiovascularis és immunológiai szempontból is biztonságosnak tekinthetők, de a betegek egyéni rizikófelmérése és monitorozása elengedhetetlen.

11. Hosszú távú kezelés során a mellékhatások rendszeres monitorozása szükséges (például obstipáció, májfunkció).

12. Máj- vagy vesekárosodás, illetve cardiovascularis társbetegség esetén egyéni rizikóbecslés szükséges.

13. Várandósság és szoptatás alatt a CGRP-gátlók alkalmazása nem javasolt.

14. Végezetül, minden fájdalomszindrómában, mint a migrénben (különösen a krónikus formában), különösen

fontos a multimodális terápia, amelyben a farmakológiai kezelés mellett a pszichológiai és életmódbeli intervenciók is kiemelt szerepet kapnak. Fontos az egyéb fájdalom-szindrómák felmérése is a hatékony, komplex kezelés kivitelezése és a polypragmasia elkerülése céljából.

Anyagi támogatás: A szerzők nem részesültek anyagi támogatásban a kutatómunka és a kézirat összeállítása során.

Szerzői munkamegosztás: A szerzők egyenlő arányban vettek részt a kézirat elkészítésében, továbbá a közlemény végleges formáját minden szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Dong L, Dong W, Jin Y, et al. The global burden of migraine: a 30-year trend review and future projections by age, sex, country, and region. *Pain Ther.* 2025; 14: 297–315.
- [2] Heinzlmann A, Köves K. Clinical importance of adenylyl cyclase-activating polypeptide (PACAP). [Az adenilát-cikláz-aktiváló polipeptid (PACAP) klinikai jelentősége.] *Orv Hetil.* 2023; 164: 1300–1310. [Hungarian]
- [3] Øie LR, Kurth T, Gulati S, et al. Migraine and risk of stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; 91: 593–604.
- [4] Sacco S, Lampl C, Amin FM, et al. European Headache Federation (EHF) consensus on the definition of effective treatment of a migraine attack and of triptan failure. *J Headache Pain* 2022; 23: 133.
- [5] Goadsby PJ, Holland PR, Robblee J, et al. Migraine therapeutics: from triptans to ditans and gepants. *Lancet* 2021; 397: 2089–2100.
- [6] Edvinsson L. CGRP receptor antagonists and antibodies against CGRP and its receptor in migraine treatment. *Br J Clin Pharmacol.* 2015; 80: 193–199.
- [7] 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.
- [8] Edvinsson L, Warfvinge K. Recognizing the role of CGRP and CGRP receptors in migraine and its treatment. *Cephalalgia* 2019; 39: 366–373.
- [9] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The international classification of headache disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38: 1–211.
- [10] Torres-Ferrús M, Ursitti F, Alpuente A, et al. From transformation to chronification of migraine: pathophysiological and clinical aspects. *J Headache Pain* 2020; 21: 42.
- [11] Buse DC, Muenzel EJ, Zagar AJ, et al. Rates and risk factors for migraine progression using multiple definitions of progression: results of the longitudinal OVERCOME (US) study. *Headache* 2025; 65: 589–607.
- [12] Louter MA, Bosker JE, van Oosterhout WP, et al. Cutaneous allodynia as a predictor of migraine chronification. *Brain* 2013; 136: 3489–3496.
- [13] Wang Q, Wang S, Zhu Y, et al. Clinical efficacy and safety of rimegepant in the treatment of migraine: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Neurol.* 2023; 14: 1205778.
- [14] Yang Y, Chen M, Sun Y, et al. Safety and efficacy of ubrogepant for the acute treatment of episodic migraine: a meta-analysis of randomized clinical trials. *CNS Drugs* 2020; 34: 463–471.
- [15] Waqas M, Ansari FU, Nazir A, et al. Zavegepant nasal spray for the acute treatment of migraine: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2023; 102: e35632.
- [16] Versijpt J, Paemeleire K, Reuter U, et al. Calcitonin gene-related peptide-targeted therapy in migraine: current role and future perspectives. *Lancet* 2025; 405: 1014–1026. Erratum: *Lancet* 2025; 406: 134.
- [17] Karlsson WK, Ostinelli EG, Zhuang ZA, et al. Comparative effects of drug interventions for the acute management of migraine episodes in adults: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2024; 386: e080107.
- [18] Ramsey RR, Ryan JL, Hershey AD, et al. Treatment adherence in patients with headache: a systematic review. *Headache* 2014; 54: 795–816.
- [19] Laohapiboolrattana W, Jansem P, Anukoolwittaya P, et al. Efficacy of lasmiditan, rimegepant and ubrogepant for acute treatment of migraine in triptan insufficient responders: systematic review and network meta-analysis. *J Headache Pain* 2024; 25: 194.
- [20] Ashina M, McAllister P, Cady R, et al. Efficacy and safety of eptinezumab in patients with migraine and self-reported aura: post hoc analysis of PROMISE-1 and PROMISE-2. *Cephalalgia* 2022; 42: 696–704.
- [21] Fehér G, Szok D, Ambrus JS, et al. Joint guideline of the Headache Working Group of the Hungarian Headache Society (MFT) and the Hungarian Pain Society (MOFT) for the practical care of acute and chronic migraine. [A Magyar Fejfájás Társaság (MFT) és a Magyarországi Fájdalom Társaság (MOFT) Fejfájás Munkacsoportjának közös vezérfonala az akut és krónikus migrén gyakorlati ellátásához.] *Ideggyógy Szle.* 2024; 77: 368–378. [Hungarian]
- [22] Haghdoust F, Puleda F, Garcia-Azorin D, et al. Evaluating the efficacy of CGRP mAbs and gepants for the preventive treatment of migraine: a systematic review and network meta-analysis of phase 3 randomised controlled trials. *Cephalalgia* 2023; 43: 3331024231159366. Erratum: *Cephalalgia* 2024; 44: 3331024241255216.
- [23] Haseeb ME, Mohammed HE, Yaser H, et al. Unveiling the efficacy and safety of erenumab, a monoclonal antibody targeting calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor, in patients with chronic and episodic migraine: a GRADE-assessed systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials with subgroup analysis. *Head Face Med.* 2025; 21: 19.
- [24] Raja A, Asim R, Shuja MH, et al. Atogepant for migraine prevention: a meta-analysis of safety and efficacy in adults. *Front Neurol.* 2024; 15: 1468961. Erratum: *Front Neurol.* 2025; 16: 1577914.
- [25] Zhong Y, Wang J, Li H, et al. Efficacy and safety of eptinezumab for migraine: a systematic review and meta-analysis. *J Res Med Sci.* 2023; 28: 82.
- [26] Charles AC, 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.
- [27] 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.
- [28] Robblee J, Hakim SM, Reynolds JM, et al. Nonspecific oral medications versus anti-calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies for migraine: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Headache* 2024; 64: 547–572.
- [29] 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.
- [30] Barbanti P, Aurilia C, Egeo G, et al. Ultra-late response (>24 weeks) to anti-CGRP monoclonal antibodies in migraine: a mul-

- ticenter, prospective, observational study. *J Neurol.* 2024; 271: 2434–2443. Erratum: *J Neurol.* 2024; 271: 2444–2445.
- [31] Fehér G, Szok D, Ambrus Sz, et al. Abbreviated joint guideline of the Hungarian Headache Society (MFT) and the Headache Working Group of the Hungarian Pain Society (MOFT) for the practical management of episodic and chronic migraine: 2025 update. [A Magyar Fejfájás Társaság (MFT) és a Magyarországi Fájdalom Társaság (MOFT) Fejfájás Munkacsoportjának rövidített közös vezérfonala az epizodikus és krónikus migrén gyakorlati ellátásához: 2025 update.] *Praxis* 2025; 34: 31–38. [Hungarian]
- [32] Messina R, Huessler EM, Puledra F, et al. Safety and tolerability of monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway and gepants in migraine prevention: a systematic review and network meta-analysis. *Cephalalgia* 2023; 43: 3331024231152169.
- [33] Al-Karaghali MA, Kalatharan V, Fagerberg PS, et al. The vascular role of CGRP: a systematic review of human studies. *Front Neurol.* 2023; 14: 1204734.
- [34] Yang S, Orlova Y, Park H, et al. Cardiovascular safety of anti-CGRP monoclonal antibodies in older adults or adults with disability with migraine. *JAMA Neurol.* 2025; 82: 132–141.
- [35] Eller MT, Frank F, Kaltseis K, et al. Novel calcitonin gene-related peptide (CGRP) interfering migraine therapies and stroke – a review. *Int J Mol Sci.* 2024; 25: 11685.
- [36] Zhang S, Liu H, Shi T. Association between migraine and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci.* 2022; 43: 4875–4889.
- [37] Ng CY, Tan BY, Teo YN, et al. Myocardial infarction, stroke and cardiovascular mortality among migraine patients: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2022; 269: 2346–2358.
- [38] Huang Y, Yan W, Jia Y, et al. Migraine and increased cardiovascular disease risk: interaction with traditional risk factors and lifestyle factors. *J Headache Pain* 2025; 26: 92.
- [39] McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J.* 2024; 45: 3912–4018. Erratum: *Eur Heart J.* 2025; 46: 1300.
- [40] American Diabetes Association. Standards of Care in Diabetes – 2023 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes* 2022; 41: 4–31. Erratum: *Clin Diabetes* 2023; 41: 328.
- [41] Fehér G, Pusch G. Role of antihypertensive drugs in the treatment of migraine. [Vérnyomáscsökkentő szerek szerepe a migrén kezelésében.] *Orv Hetil.* 2015; 156: 179–185. [Hungarian]
- [42] Bushnell C, Kernan WN, Sharrief AZ, et al. 2024 Guideline for the primary prevention of stroke: A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2024; 55: e344–e424. Erratum: *Stroke* 2024; 55: e439.
- [43] Straburzyński M, Kopyt D, Marschollek K, et al. Increased infection risk in patients on preventive CGRP-targeting therapies. A meta-analysis and clinical effect assessment. *J Headache Pain* 2025; 26: 88.
- [44] Ray JC, Allen P, Bacsı A, et al. Inflammatory complications of CGRP monoclonal antibodies: a case series. *J Headache Pain* 2021; 22: 121.
- [45] Iannone LF, Romozzi M, Russo A, et al. Association of anti-calcitonin gene-related peptide with other monoclonal antibodies for different diseases: a multicenter, prospective, cohort study. *Eur J Neurol.* 2024; 31: e16450.
- [46] Diener HC, Antonaci F, Brachinsky M, et al. European Academy of Neurology guideline on the management of medication-overuse headache. *Eur J Neurol.* 2020; 27: 1102–1106.
- [47] Gosalia H, Moreno-Ajona D, Goadsby PJ. Medication-overuse headache: a narrative review. *J Headache Pain* 2024; 25: 89.
- [48] Sirilertmekasakul C, Panto A, Lekhalawan P, et al. The transition of medication overuse status by acute medication categories in episodic or chronic migraine patients to non-overuse status after receiving anti-CGRP monoclonal antibodies: a systematic review and meta-analysis of phase 3 randomized control trial. *Neurol Sci.* 2024; 45: 4451–4462.
- [49] Diener HC, Kropp P, Dresler T, et al. Management of medication overuse (MO) and medication overuse headache (MOH) S1 guideline. *Neurol Res Pract.* 2022; 4: 37.
- [50] Koonalintip P, Yamutai S, Setthawatcharawanich S, et al. Network meta-analysis comparing efficacy of different strategies on medication-overuse headache. *J Headache Pain* 2025; 26: 43. Erratum: *J Headache Pain* 2025; 26: 81.
- [51] Rammohan K, Mundayadan SM, Das S, et al. Migraine and mood disorders: prevalence, clinical correlations and disability. *J Neurosci Rural Pract.* 2019; 10: 28–33.
- [52] Hashikawa-Hobara N, Fujiwara K, Hashikawa N. CGRP causes anxiety via HP1 γ -KLF11-MAOB pathway and dopamine in the dorsal hippocampus. *Commun Biol.* 2024; 7: 322.
- [53] Sal D, Perczel-Forintos D. Mindfulness-based cognitive therapy for individuals with chronic headaches. [Tudatos jelenlét alapú kognitív terápia krónikus fejfájással élők számára.] *Orv Hetil.* 2024; 165: 1904–1910. [Hungarian]
- [54] Lipton RB, Ramirez Campos V, 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.
- [55] De Vries Lentsch S, van der Arend BW, et al. Depression and treatment with anti-calcitonin gene related peptide (CGRP) (ligand or receptor) antibodies for migraine. *Eur J Neurol.* 2024; 31: e16106.
- [56] Youn MS, Kim N, Lee MJ, et al. Treatment outcome after switching from galcanezumab to fremanezumab in patients with migraine. *J Clin Neurol.* 2024; 20: 300–305.
- [57] Van Veelen N, van der Arend BW, Hiele E, et al. Switching from ligand to receptor anti-calcitonin gene-related peptide (CGRP) antibodies or vice versa in non-responders: a controlled cohort study. *Eur J Neurol.* 2025; 32: e16542.
- [58] Triller P, Blessing VN, Overeem LH, et al. Efficacy of eptinezumab in non-responders to subcutaneous monoclonal antibodies against CGRP and the CGRP receptor: a retrospective cohort study. *Cephalalgia* 2024; 44: 3331024241288875.
- [59] Lambru G, Caponnetto V, Hill B, et al. Long-term effect of switching from an anti-CGRP receptor to an anti-CGRP ligand antibody in treatment-refractory chronic migraine: a prospective real-world analysis. *Neurotherapeutics* 2023; 20: 1284–1293.
- [60] Alsaadi T, Suliman R, Santos V, et al. Safety and tolerability of combining CGRP monoclonal antibodies with gepants in patients with migraine: a retrospective study. *Neurol Ther.* 2024; 13: 465–473.

(Fehér Gergely dr.,
Pécs, Rákóczi út 2., 7623
e-mail: feher.gergely@pte.hu)