

Et nyt behandlingsprincip til migræne

Overlæge Messoud Ashina & professor Rigmor Højland Jensen

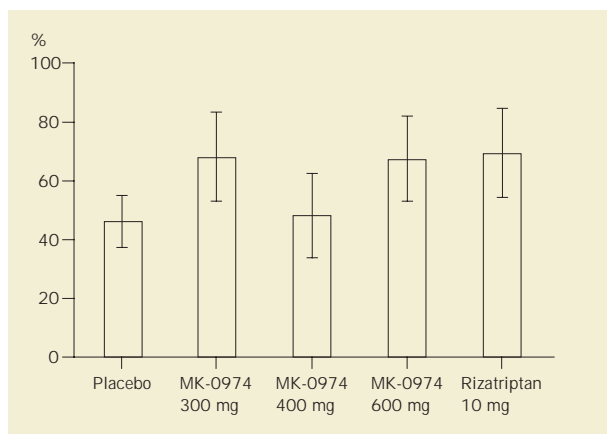
Calcitonin gen-relateret peptid (CGRP) er et neuropeptid, der består af 37 amino-syrer og tilhører en peptidfamilie, hvori blandt andet adrenomedullin, amylin og calcitonin også indgår, alle peptider med funktioner i det perifere og centrale nervesystem [1]. Der er beskrevet forekomst af CGRP-immunreaktivitet i trigeminusgangliet i en rottemodel, og calciumafhængig frigivelse af CGRP fra trigeminusgangliet ved in vitro-forsøg [1], hvilket indikerer CGRP's rolle i nociception.

Det trigeminovaskulære system

Smertesensitive fibre fra n. trigeminus forsyner de intrakranielle blodkar og formidler de sensoriske input til det trigeminocervikale kompleks i hjernestammen. Dette system, det såkaldte trigeminovaskulære system, spiller en fundamental rolle ved migrænenens patogenese. Det tætte netværk af nervefibre, der omgiver de cerebrale blodkar og indeholder CGRP, var meget tidligt beskrevet at udgå fra ganglion trigeminale, og det var den første beskrivelse af CGRP-involvering i den trigeminovaskulære refleks. Derudover innervierer de CGRP-indeholdende sensoriske fibre cerebrale arterier hos mennesker og er en meget potent vasodilator via aktivering af CGRP-receptor type 1.

Calcitonin gen-relateret peptid og migræne

I de kliniske studier med migrænepatienter påviste man efterfølgende en forøgelse af CGRP under migræneanfald [2] og uden for migræneanfald. Lassen *et al* [3] fandt, at en intravenøs infusion af CGRP kunne fremkalde migrænelignende anfald hos patienter med migræne, hvilket samlet set er et meget stærkt holdepunkt for CGRP's rolle i migrænenens patogenese. Dernæst viste et *proof of concept study* i 2004 [4] meget lovende effektivitet af en ny CGRP-receptor-antagonist, BIBN 4096 BS, ved behandling i det akutte migræneanfald. Der var en positiv effekt hos ca. 66% af migrænepatienterne ved intravenøs behandling (2,5 mg), signifikant bedre end 27% ved placebobehandling [4]. Ligeledes blev interessen for denne specifikke behandling skærpet yderligere, da der ikke var nogen betydende karkonstriktorisk effekt ved brug af CGRP-antagonister, og man derfor muligvis kan anvende behandlingen hos patienter med kardiovaskulære lidelser, hvor den bedste nuværende anfaldsbehandling med triptaner (5-HT_{1B/D}-agonister) er kontraindiceret. Det endelige bevis blev dog vist ved offentliggørelse af resultaterne af et studie af den orale formulering af CGRP-receptorantagonisten MK-974 ved behandling af det akutte migræneanfald [5]. I dette *dose finding*-studie fandt man, at den optimale dosis var på 300 mg, og at der var



Figur 1. Procentdel af patienter med smertereduktion to timer efter indtagelse af studiemedicin, 95% konfidensinterval. Modificeret fra [6].

en effekt hos 68,1% af migrænepatienterne i lighed med ved behandling med 10 mg rizatriptan, der gav effekt hos 69,5%, og hvor begge behandlinger var signifikant bedre end placebo, der gav effekt hos 46,3% (Figur 1). Tilsvarende effekt fandtes ved 600 mg doseringen (67,5%), hvorimod de lavere doseringer på 25 mg, 50 mg, 100 mg og 200 mg ikke havde nogen signifikant effekt [5]. Der var meget få og milde bivirkninger.

Disse nye resultater rejser lovende muligheder for en specifik behandling af det akutte migræneanfald i forhold til behandling med triptanerne (5-HT_{1B/D}-agonister), der blev lanceret for 15 år siden og var et afgørende gennembrud. På trods af de betydende fremskridt mangler der fortsat en grundlæggende forståelse af de migræneudløsende faktorer og en specifik behandling uden vasokonstriktoriske virkninger. Med udvikling af CGRP-antagonistbehandling introduceres der hermed nogle nye, spændende muligheder for behandling af denne vidt udbredte og meget plagsomme lidelse.

Korrespondance: Messoud Ashina, Dansk Hovedpinecenter, Neurologisk Afdeling, Glostrup Hospital, DK-2600 Glostrup. E-mail: ashina@dadlnet.dk

Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

- Brain SD, Cambridge H. Calcitonin gene-related peptide: vasoactive effects and potential therapeutic role. *Gen Pharmacol* 1996;27:607-11.
- Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol* 1990;28: 183-7.
- Lassen LH, Haderslev PA, Jacobsen VB *et al*. CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia* 2002;22:54-61.
- Olesen J, Diener HC, Husstedt IW *et al*. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *N Engl J Med* 2004;350:1104-10.
- Ho TW, Mannix LK, Fan X *et al*. Randomized controlled trial of an oral CGRP antagonist, MK-0974, in acute treatment of migraine. *Neurology* okt 3, 2007 (epub ahead of print).