

Sygdomsmekanismer og nye behandlingsmetoder ved migræne

Jakob Møller Hansen & Messoud Ashina

STATUSARTIKEL

Dansk Hovedpinecenter, Neurologisk Klinik, Rigshospitalet-Glostrup

Ugeskr Læger
2016;178:V07160507

Migræne er den hyppigste neurologiske sygdom, og det skønnes, at ca. 10 % af verdens voksne har aktiv migræne [1]. Migræne er et globalt sundhedsproblem, der er kategoriseret som en af de mest invaliderende sygdomme [2].

Migræne rammer ofte yngre patienter og medfører betydelige samfundsøkonomiske omkostninger [3]. Behandlingen er baseret på kontrol af akutte anfald og forebyggende behandling, som kan omfatte såvel støttende tiltag som medicin.

Selv med optimal behandling er resultatet for mange patienter med migræne fortsat ikke tilfredsstillende [4], og bedre migrænebehandling er derfor nødvendig.

I denne artikel gennemgås migrænenes patofysiologi, og med dette som udgangspunkt beskrives aktuelle studier, der er baseret på de nyeste behandlingsprincipper.

Migræne er en *primær hovedpine*, som dermed opstår uden anden påviselig underliggende sygdom. Diagnosen migræne stilles på baggrund af valide, kliniske kriterier [5]. Karakteristisk for migræne er den kraftige hovedpine, men en række andre symptomer er ligeledes nødvendige, for at en tilstand kan karakteriseres som migræne (**Tabel 1**).

MIGRÆNES PATOFYSIOLOGI

Migræne er en kompleks hjernesygdom, som manifesterer sig som kraftig, anfaldsvis hovedpine med en række ledsagesymptomer, som f.eks. varslings symptomer før anfaldet, kvalme og overfølsomhed for lys og lyd under selve anfaldet samt træthed efter anfaldet. Dette rige symptombillede tyder på, at adskillige dele

af hjernen er aktiveret under de forskellige faser af et migræneanfald (**Figur 1**).

En forståelse af migrænenes patofysiologi må omfatte disse mangeartede kliniske symptomer og forbinde dem med accepteret viden om anatomi og fysiologi.

Varslingssymptomer

Mange patienter med migræne beskriver såkaldte varslings symptomer, som bemærkes timer til dage før aura eller hovedpine opstår. Visse af disse symptomer (gæben, kvalme, træthed) tyder på aktivering af hypothalamus, der ses at være aktiveret under netop disse varslings symptomer [7].

Aura

Op til 30% af patienterne med migræne har aura i forbindelse med migræneanfald. Symptomerne er fuldt reversible, oftest visuelle, men undertiden også sensoriske eller afatiske og forekommer før eller under hovedpineanfaldet [5] (Tabel 1). Symptomatologien kunne tyde på, at mekanismen er den såkaldte *cortical spreading depression* (CSD): en bølge af forbigående nedsat nervecelleaktivitet, der langsomt spreder sig over hjernebarken [8]. De fleste patienter med migræne har imidlertid ikke aura, og en del patienter oplever aura uden hovedpine. Migræneaura, som for mange patienter kan være ganske skræmmende og generende, er derfor hverken nødvendig eller tilstrækkelig for at udløse migrænehovedpine.

Smerte

Migrænehovedpinen er ofte kraftig, halvsidig, pulserende og forværres ved fysisk aktivitet, hvorfor patienterne ofte holder sig i ro under anfaldet [5]. Fra inder siden af kraniet kan smerte kun stamme fra hjernens hinder samt større blodkar, og smertesignaler ledes gennem den femte kranienerve, nervus trigeminus. Meget migræneforskning har derfor fokuseret på nervus trigeminus, blodkar og hjernehindrene som et samlet system, det trigeminovaskulære system (**Figur 2**). Migræne betragtes derfor som en neurovaskulær sygdom, som er forårsaget af aktivering af det trigeminovaskulære system [9].

Undersøgelser af nervefibrene i det trigeminovaskulære system har afsløret en lang række signalstoffer,

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Migræne er en af de hyppigste neurologiske sygdomme. En særlig gruppe signalstoffer, de såkaldte neuropeptider, kan være en vigtig årsag til migræne.
- ▶ Nye målrettede lægemidler angriber disse neuropeptider, og kliniske studier tyder på, at denne migrænespecifike behandling er effektiv og sikker.
- ▶ Større studier er i gang og vil give mere viden om effekt og bivirkninger samt bidrage til at klarlægge, hvilken rolle disse lægemidler skal have i behandlingen af patienter med migræne i Danmark.

som qua deres placering netop her kan have betydning for migræne [10], herunder en række neuropeptider, eksempelvis *calcitonin gene-related peptide* (CGRP) og *pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide* (PACAP). CGRP blev opdaget i 1980'erne [11], findes udbredt i det trigeminovaskulære system [12] hvorfra det frigives fra trigeminale nervefibre og fungerer som en potent vasodilatator.

Mistanken om, at CGRP kunne være en årsag til migræne, blev bekræftet, da det blev påvist, at CGRP-in-fusion hos patienter med migræne kunne forårsage anfald [13, 14]. Det var derfor nærliggende at forestille sig, at CGRP-blokade kunne fungere som migræne-behandling.

CALCITONIN GENE-RELATED PEPTIDE-BASERET AKUT MIGRÆNEBEHANDLING

CGRP som farmakologisk *target* blev valideret i flere studier, som viste, at CGRP-receptorantagonister effektivt kunne anvendes til behandling af akutte migræneanfald [15, 16]. Interessen for CGRP-antagonister blev skærpet, efter at det blev påvist, at CGRP-antagonister ikke har nogen betydende karkonstriktorisk effekt [17]. Det betød, at disse stoffer ville kunne anvendes hos patienter, hvor triptaner var kontraindicerede, f.eks. patienter med kardiovaskulære lidelser.

De første CGRP-receptorantagonister skulle enten administreres intravenøst eller medførte leverenzym-forhøjelser, hvilket har ført til, at disse udviklingsprogrammer blev indstillet. Et nyligt publiceret randomiseret, dobbeltblindet fase 2b-studie viste, at CGRP-receptorantagonisten *ubrogepant* var effektiv til akut migrænebehandling og førte til det primære effektmål, smertefrihed to timer efter behandling, hos 25,5% sammenlignet med placebo, hvor 8,9% blev smertefrie [18].

CALCITONIN GENE-RELATED PEPTIDE-BASERET MIGRÆNEFOREBYGGELSE

Forebyggende migrænebehandling kan tilbydes patienter med hyppige anfald og ved utilfredsstillende anfaldskontrol med det formål at reducere anfaldsfrekvensen eller sværhedsgraden af anfald [19].

Baseret på undersøgelserne, der viste en klar sammenhæng mellem CGRP og migræne, samt de lovende resultater fra CGRP-baseret behandling af akut migræne er flere CGRP-baserede migræneforebyggende lægemidler under udvikling. De nyeste udviklingsprogrammer er baserede på monoklonale antistoffer mod *targets* i CGRP-signalvejen; CGRP-molekylet eller CGRP-receptoren.

Efterhånden som resultaterne af de store fase 2-forsøg er blevet publiceret, er det blevet klart, at en mindre, men ikke ubetydelig, del af patienterne, de såkaldte hyperrespondere, er blevet helt fri for migræne.

TABEL 1

Diagnostiske kriterier for migræne [5].

Kriterium	Diagnose	
	migræne uden aura	migræne med aura
A	≥ 5 anfald der opfylder kriterierne B-D	≥ 2 anfald der opfylder kriterierne B-C
B	Hovedpineanfald varende 4-72 t., ubehandlet eller behandlet uden held	≥ 1 af følgende fuldt reversible aurasymptomer: Synsforstyrrelser Føleforstyrrelser Tale- eller sprogproblemer Styringsbesvær Hjernestammesymptomer Retinale symptomer
C	Hovedpinen har ≥ 2 af følgende karakteristika: Unilateral lokalisering Pulserende karakter Moderat eller stærk intensitet Forværring ved rutinemæssig fysisk aktivitet som f.eks. at gå op ad trapper	≥ 2 af følgende: ≥ 1 af aurasymptomerne spreder sig gradvist over ≥ 5 min, og/eller symptomerne optræder efter hinanden Hvert enkelt aurasymptom varer 5-60 min ≥ 1 af aurasymptomerne er unilateralt Auraen følges inden for 60 min af hovedpine
D	Under hovedpinen ≥ 1 af følgende: Kvalme og/eller opkastning Fotofobi og fonofobi	Hovedpinen skyldes ikke anden sygdom
E	Hovedpinen skyldes ikke anden sygdom	-

LY2951742

LY2951742 er et humaniseret monoklonalt antistof, som er rettet mod CGRP-molekylet. Stoffet blev undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, multicenter fase 2-studie hos patienter med episodisk migræne [20].

LY2951742 (150 mg) blev administreret subkutant hver 14. dag. Studiets primære effektmål var en sammenligning i antallet af migrænedage pr. måned (28 dage) imellem *baseline* og uge 9-12 efter start. Den gennemsnitlige reduktion i antallet af migrænedage var 4,2 efter behandling med LY2951742 og 3,0 efter placebo, forskel: 1,2 dage; $p = 0,003$. I alt 32% af patienterne, som blev behandlet med LY2951742, og 17% i placebo-gruppen blev helt fri for migræne (oddsratio 2,54).

Der er igangsat to større fase 3-forsøg (EVOLVE-1 og -2) hver med 825 patienter. Studierne forventes at være færdige i 2017 (ClinicalTrials.gov NCT02614196 og ClinicalTrials.gov NCT02614183).

ALD403

ALD403 er et humaniseret monoklonalt antistof, som er rettet mod CGRP-molekylet. Stoffet blev undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, fase 2 multicenterstudie hos patienter med episodisk migræne [21].

ALD403 (1.000 mg) blev administreres intravenøst

én gang pr. måned. Undersøgelsens primære effektmål var ændring i migrænehypighed mellem *baseline* og uge 5-8 efter behandlingsstart.

Den gennemsnitlige reduktion i antallet af migrænedage var 5,6 efter behandling med ALD4034 og 4,6 efter placebo, forskel: 1 dag; $p = 0,0306$. I alt 16% af de patienter, som blev behandlet med ALD403, rapporterede ingen migræne, i de 12 uger forsøget løb; det tilsvarende tal i placebogruppen var 0%.

En undersøgelse af effekten af ALD403 hos patienter med kronisk migræne er for nylig rapporteret i abstractform [22] med et positivt resultat, men de komplette resultater er endnu ikke offentliggjort.

Fase 3-forsøg er iværksat med ALD403; PROMISE 1: PRevention of Migraine via Intravenous ALD403 Safety and Efficacy 1, med ca. 600 patienter, og PROMISE 2, som omfatter 450 patienter med kronisk migræne. Resultater forventes klart i 2017.

TEV-48125

TEV-48125 er et humaniseret monoklonalt antistof rettet mod CGRP-molekylet. Stoffet blev undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 2b multicenterstudie hos patienter med episodisk migræne [23]. TEV-48125 (225 mg/675 mg) eller placebo blev administreret subkutant hver 28. dag i tre måneder. Undersøgelsens primære effektmål var ændring i antal af dage med migræne mellem *baseline* og behandlingsuge 9-12.

Den gennemsnitlige reduktion i antal migrænedage var 6,3 efter behandling med ALD4034 225 mg og 6,1 efter 675 mg sammenlignet med 3,4 efter placebo, begge $p < 0,0001$.

TEV-48125 er også testet hos patienter med kronisk migræne [24]. Studiet var designet som [23], men med et andet primært effektmål, nemlig ændring i antal timer med hovedpine mellem *baseline* og behandlingsuge 9-12. Begge doser TEV-48125 reducerede antallet af hovedpinetimer signifikant mere end placebo. Det valgte primære effektmål er dog ikke anbefalet af Det Internationale Hovedpineselskabs komité for kliniske forsøg [25], hvilket begrænser studiets anvendelighed og sammenlignelighed.

TEV-48125 bliver nu testet i et større fase 3-forsøg med over 1.800 patienter med migræne (ClinicalTrials.gov NCT02638103), og resultaterne forventes i 2018.

AMG 334

En anden måde at ramme CGRP-signalvejen på er ved at påvirke CGRP-receptoren. AMG 334 er et humant immunglobulin G2-monoklonalt antistof, som binder til CGRP-receptoren.

Stoffet er undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, multicenter fase 2-studie hos patienter med episodisk migræne [26].

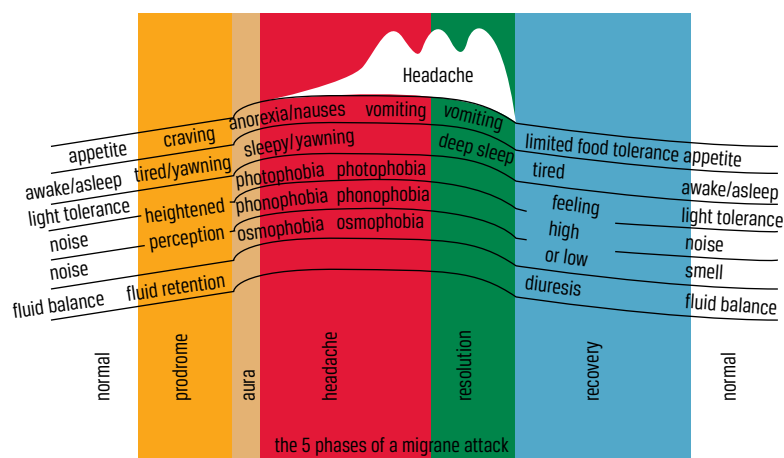
AMG 334 (7, 21 og 70 mg) eller placebo blev administreret subkutant en gang pr. måned. Studiets primære effektmål var ændring i antallet af dage med migræne pr. måned.

Den gennemsnitlige reduktion i antallet af migrænedage pr. måned var 3,4 efter behandling med 70 mg AMG 223 og 2,3 efter placebo, forskel 1,1 dag; $p = 0,021$. Der var ingen forskel mellem resultaterne af placebo og AMG 334 (7 og 21 mg).

Der gennemføres i øjeblikket et fase 2-forsøg med AMG 334 hos patienter med kronisk migræne (ClinicalTrials.gov NCT02066415). AMG 334 bliver

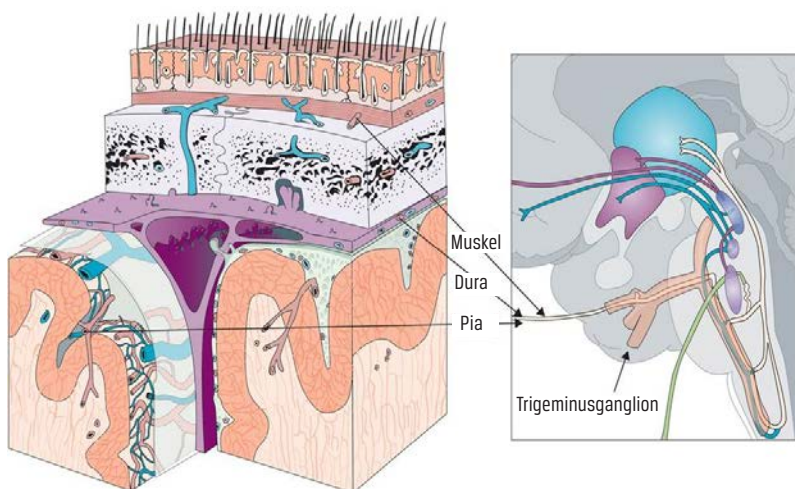
FIGUR 1

Kliniske symptomer under et migræneanfald [6].



FIGUR 2

Det trigeminovaskulære system. Sensoriske input fra blodkar i hjernehinderne passerer igennem nervus trigeminus og synapser i hjernestammen, med forbindelser via thalamus videre til sensorisk cortex. Tilpasset fra [8].



også testet i et større fase 3-studie med næsten 1.000 patienter med episodisk migræne: Study to evaluate the efficacy and safety of AMG 334 in migraine prevention (STRIVE), (ClinicalTrials.gov NCT02456740).

ANDRE NYERE BEHANDLINGSTYPER

Andre behandlingsprincipper til migræne er også baseret på at skulle ramme og påvirke det trigeminovaskulære system (Figur 2). Det drejer sig om neuromodulation og som noget relativt nyt også brugen af botulinum neurotoxin serotype A.

Botulinum neurotoxin serotype A er grundigt undersøgt som forebyggende behandling hos patienter med episodisk migræne, og effekten er ikke bedre end ved placebo [27]. Botulinum neurotoxin serotype A er siden blevet undersøgt som forebyggende behandling ved kronisk migræne, dvs. hovedpine ≥ 15 dage om måneden, heraf mindst otte dage med migræne. De største undersøgelser er de to PREEMPT-studier (Phase 3 REsearch Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy), som samlet set viste, at Botulinum neurotoxin serotype A kunne anvendes som forebyggende behandling af kronisk migræne [28]. Hvorledes Botulinum neurotoxin serotype A virker mod migræne er ikke endeligt klarlagt, men mekanistisk formodes det, at stoffet blokerer sensoriske fibre i det trigeminovaskulære system; f.eks. er det påvist i dyreforsøg, at Botulinum neurotoxin serotype A inhiberede mekanisk nociception i meningeale nociceptorer [29]. Botulinum neurotoxin serotype A har siden november 2011 været godkendt i Danmark til forebyggende behandling af kronisk migræne. Ikke alle finder effekten overbevisende [30].

KONKLUSION

Migræne er en af de hyppigste neurologiske sygdomme. Til trods for store fremskridt inden for forståelse af migrænenes patofysiologi er behandlingsresultaterne fortsat ikke tilfredsstillende for mange patienter. Undersøgelser af nyere viden om basale migrænemekanismer har tydet på, at visse endogene neuropeptider, f.eks. CGRP, kan være en mulig årsag til migræne, og kliniske studier tyder på, at CGRP-baseret migrænebehandling kan være yderst effektiv. Antistoffer mod CGRP-signalvejen skal administreres sjældent, og hos en mindre andel af patienterne kan de muligvis helt bringe migrænen til ophør. Fremtidige studier vil hjælpe med at afgøre deres plads i behandlingen, specielt med fokus på langtidsbivirkninger, *anti-drug*-antistoffer og pris.

Resultaterne af de seneste studier tyder på, at migrænebehandling står foran en stor, positiv omvæltning – til gavn for patienterne.

Dansk Hovedpineselskab har udgivet et nationalt referenceprogram for diagnostik og behandling af hovedpinesygdomme og ansigtssmerter [20].

Referenceprogrammet kan downloades gratis (www.dhos.dk).

SUMMARY

Jakob Møller Hansen & Messoud Ashina:

Basic mechanisms of migraine and new methods of treatment

Ugeskr Læger 2016;178:V07160507

Migraine is the most prevalent disabling neurological disorder. The management of patients with migraine has been hampered by lack of effective and well-tolerated acute and preventive therapies. Based on improved insights into the basic mechanisms of migraine, new and targeted treatments are currently undergoing large-scale testing. Among the most promising agents for migraine prevention are humanized antibodies against calcitonin gene-related peptide (CGRP) or the CGRP receptor. If proven effective, these new treatments may emerge to improve the lives of millions of individuals worldwide disabled by migraine.

KORRESPONDANCE: Messoud Ashina. E-mail: ashina@dadlnet.dk

ANTAGET: 20. september 2016

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 19. december 2016

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelig på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Jensen R, Stovner LJ. Epidemiology and comorbidity of headache. *Lancet Neurol* 2008;7:354-61.
- Murray CJ, Vos T, Lozano R et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2197-223.
- Olesen J, Gustavsson A, Svensson M et al. The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur J Neurol* 2012;19:155-62.
- Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB et al. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D}) agonists in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001;358:1668-75.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013;33:629-808.
- Blau JN. Migraine: theories of pathogenesis. *Lancet* 1992;339:1202-7.
- Maniyar FH, Sprenger T, Monteith T et al. Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. *Brain* 2014;137:232-41.
- Lauritzen M. Pathophysiology of the migraine aura. *Brain* 1994;117:199-210.
- Olesen J, Burstein R, Ashina M et al. Origin of pain in migraine: evidence for peripheral sensitisation. *Lancet Neurol* 2009;8:679-90.
- Edvinsson L, Jansen I, Cunha e Sa M et al. Demonstration of neuropeptide containing nerves and vasomotor responses to perivascular peptides in human cerebral arteries. *Cephalalgia* 1994;14:88-96.
- Amara SG, Jonas V, Rosenfeld MG et al. Alternative RNA processing in calcitonin gene expression generates mRNAs encoding different polypeptide products. *Nature* 1982;298:240-4.
- Ho TW, Edvinsson L, Goadsby PJ. CGRP and its receptors provide new insights into migraine pathophysiology. *Nat Rev Neurol* 2010;6:573-82.
- Lassen LH, Haderslev PA, Jacobsen VB et al. CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia* 2002;22:54-61.
- Hansen JM, Hauge AW, Olesen J et al. Calcitonin gene-related peptide triggers migraine-like attacks in patients with migraine with aura. *Cephalalgia* 2010;30:1179-86.
- 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, Ferrari MD, Dodick DW et al. Efficacy and tolerability of MK-0974 (telcagepant), a new oral antagonist of calcitonin gene-related peptide receptor, compared with zolmitriptan for acute migraine: a randomised, placebo-controlled, parallel-treatment trial. *Lancet* 2008;372:2115-23.
- Petersen KA, Birk S, Lassen LH et al. The CGRP-antagonist, BIBN4096BS does not affect cerebral or systemic haemodynamics in healthy volunteers. *Cephalalgia* 2005;25:139-47.

18. Voss T, Lipton RB, Dodick DW et al. A phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ubrogepant for the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 2016;36:887-98.
19. Bendtsen L, Birk S, Kasch H et al. Reference programme: diagnosis and treatment of headache disorders and facial pain. Danish Headache Society, 2nd Edition, 2012. *J Headache Pain*. 2012;13(suppl 1):S1-S29.
20. Dodick DW, Goadsby PJ, Spierings EL et al. Safety and efficacy of LY2951742, a monoclonal antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of migraine: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol* 2014;13:885-92.
21. Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD et al. Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2014;13:1100-7.
22. Smith JTL, red. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ALD403, an anti-CGRP peptide antibody in the prevention of chronic migraine. 58th Annual Scientific Meeting of the American Headache Society, San Diego, 9. jun 2016.
23. Bigal ME, Dodick DW, Rapoport AM et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of high-frequency episodic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol* 2015;14:1081-90.
24. Bigal ME, Edvinsson L, Rapoport AM et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of chronic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol* 2015;14:1091-100.
25. Tfelt-Hansen P, Pascual J, Ramadan N et al. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: third edition. *Cephalalgia* 2012;32:6-38.
26. Sun H, Dodick DW, Silberstein S et al. Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2016;15:382-90.
27. Shuhendler AJ, Lee S, Siu M et al. Efficacy of botulinum toxin type A for the prophylaxis of episodic migraine headaches: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Pharmacotherapy* 2009;29:784-91.
28. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache* 2010;50:921-36.
29. Burstein R, Zhang X, Levy D et al. Selective inhibition of meningeal nociceptors by botulinum neurotoxin type A: therapeutic implications for migraine and other pains. *Cephalalgia* 2014;34:853-69.
30. Canadian Agency for Drugs and Technologies inHealth. OnabotulinumtoxinA for injection (Botox): for the prophylaxis of headaches in adults with chronic migraine (>/= 15 days per month with headache lasting 4 hours a day or longer). Ottawa (ON)2015. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26913321 (5. okt 2016).