

What's new in diagnosis and treatment: Headache



주 민 경
연세대세브란스병원

What's new in diagnosis and treatment : Headache

MIN KYUNG CHU
YONSEI UNIVERSITY, KOREA

chumk@yonsei.ac.kr

진단

• 2018년 국제두통질환분류 3판(ICHD-3)의 발간

-> ICHD-β에서 일부 변경

- 1) 무조짐편두통, 긴장형두통 진단기준은 변동 없음
- 2) 조짐편두통에 대한 진단기준 일부 변화
- 3) 뇌간조짐편두통 진단기준의 일부변화
- 4) 군발두통 진단기준의 일부변화
- 5) 만성군발두통의 진단기준 일부 변화

1.2 조짐편두통 : ICHD-3 β

- A. 진단기준 B와 C를 충족하는 최소한 2번 발생하는 발작
- B. 완전히 가역적인 다음의 조짐증상 중 한 가지 이상:
 1. 시각
 2. 감각
 3. 말 그리고/또는 언어(speech and/or language)
 4. 운동
 5. 뇌간
 6. 망막
- C. 다음 네 가지 특성 중 최소한 두 가지:
 1. 최소한 한 가지 조짐증상이 5분 이상에 걸쳐 서서히 퍼짐, 그리고/또는 두 가지 이상의 증상이 연속해서 발생함
 2. 각각의 조짐증상은 5-60분 동안 지속됨
 3. 최소한 한 가지의 조짐증상은 편측임
 4. 두통은 조짐과 동시에 또는 조짐 60분 이내에 발생함
- D. 다른 ICHD-3 진단으로 더 잘 설명되지 않으며, 일과성허혈발작은 배제됨.

1.2 조짐편두통 : ICHD-3

- A. 진단기준 B와 C를 충족하는 최소한 2번 발생하는 발작
- B. 완전히 가역적인 다음의 조짐증상 중 한 가지 이상:
 - 1. 시각
 - 2. 감각
 - 3. 말 그리고/또는 언어(speech and/or language)
 - 4. 운동
 - 5. 뇌간
 - 6. 망막
- C. 다음의 여섯 가지 특징 중 최소한 세 가지:
 - 1. 최소한 한 가지 조짐증상이 5분 이상에 걸쳐 서서히 발생
 - 2. 2가지 이상의 증상이 연속해서 발생
 - 3. 각 조짐증상은 5분에서 60분까지 지속
 - 4. 최소한 한 가지 조짐증상은 편측
 - 5. 최소한 한 가지 조짐증상은 양성증상
 - 6. 조짐이 두통과 동반되거나, 또는 조짐 60분 이내에 두통이 따라 나타남
- D. 다른 ICHD-3 진단으로 더 잘 설명되지 않음

1.2.2 뇌간조짐편두통 : ICHD-3 β

- A. 진단기준 B-D를 충족하며 최소한 2번 발생하는 발작
- B. 완전히 가역적인 시각, 감각, 언어 증상을 각각 또는 동시에 보이며, 운동약화¹, 망막 증상은 없는 조짐
- C. 다음 뇌간증상 중 최소한 두 가지:

1. 구음장애	2. 현훈	3. 이명	4. 청각장애
5. 복시	6. 실조	7. 의식저하	
- D. 다음 네 가지 특성 중 최소한 두 가지:
 - 1. 최소한 한 가지 조짐증상이 5분 이상에 걸쳐 서서히 퍼짐, 그리고/또는 두 가지 이상의 증상이 연속해서 발생함
 - 2. 각각의 조짐증상은 5-60분 동안 지속됨
 - 3. 최소한 한 가지의 조짐증상은 편측임
 - 4. 두통은 조짐과 동시에 또는 조짐 60분 이내에 발생함
- E. 다른 ICHD-3 진단으로 더 잘 설명되지 않으며, 일과성허혈발작은 배제됨.

1.2.2 뇌간조짐편두통 : ICHD-3

A. 1.2 조짐편두통의 기준과 진단기준 B를 충족하는 발작

B. 다음 두 가지를 모두 충족하는 조짐:

1. 완전히 가역적인 뇌간증상 중 최소한 두 가지:

- | | |
|-------------------|---------------------|
| a. 구음장애 | b. 현훈 |
| c. 이명 | d. 청각장애 |
| e. 복시 | f. 감각이상에 기인하지 않은 실조 |
| g. 의식저하 (GCS≤13)5 | |

2. 운동약화 또는 망막 증상은 없음.

3.1 군발두통 : ICHD-3 β

A. 진단기준 B-D를 충족하며 최소한 5번 발생하는 발작

B. 편측 안와, 안와위 그리고/또는 측두부의 심도 또는 매우 심한 통증이(치료하지 않을 경우1) 15-180분간 지속됨

C. 다음 중 한 가지 또는 두 가지

1. 두통과 동측으로, 다음의 증상 또는 증후 중 최소한 한 가지:

- | | |
|----------------------|------------------|
| a) 결막충혈 그리고/또는 눈물 | b) 코막힘 그리고/또는 콧물 |
| c) 눈꺼풀부종 | d) 이마와 얼굴의 땀 |
| e) 이마와 얼굴의 홍조 | f) 귀의 충만감 |
| g) 동공수축 그리고/또는 눈꺼풀치짐 | |

2. 안절부절 못 하고 초조한 느낌

D. 군발기 중 절반이 넘는 기간 동안 이들에 1번에서 하루 8번 사이의 발작빈도

E. 다른 ICHD-3 진단으로 더 잘 설명되지 않음.

3.1 군발두통 : ICHD-3

- A. 진단기준 B-D를 충족하며 최소한 5번 발생하는 발작
- B. 편측 안와, 안와위 그리고/또는 측두부의 심도 또는 맥을 가진 통증이(치료하지 않을 경우) 15-180분간 지속됨
- C. 다음 중 한 가지 또는 두 가지
 - 1. 두통과 동측으로, 다음의 증상 또는 증후 중 최소한 하나.
 - a) 결막충혈 그리고/또는 눈물
 - b) 눈꺼풀 부종
 - c) 눈꺼풀부종
 - d) 이마와 얼굴의 땀
 - e) 동공수축 그리고/또는 눈꺼풀처짐
 - 2. 안절부절 못 하고 초조한 느낌
- D. 군발기 중 절반이 넘는 기간 동안 이틀에 1번에서 하루 8번 사이의 발작빈도
- E. 다른 ICHD-3 진단으로 더 잘 설명되지 않음.

e) 이마와 얼굴의 홍조
f) 귀의 충만감
이 자율신경증상에서 빠짐

3.1.2 만성군발두통 : ICHD-3 β

- A. 3.1 군발두통의 진단기준과 아래 B 기준을 모두 충족하는 발작
- B. 관해기가 없거나 1개월 미만인 두통발작이 최소한 1년 동안 지속됨.

3.1.2 만성군발두통 : ICHD-3

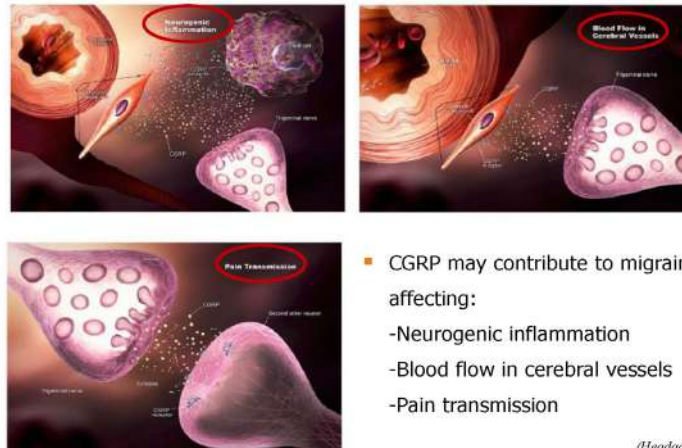
- A. 3.1 군발두통의 진단기준과 아래 B 기준을 모두 충족하는 발작
- B. 관해기가 없거나 3개월 미만인 두통발작이 최소한 1년 동안 지속됨.

치료

- 1) 2019.12.02 아시아최초로 한국에서 항CGRP항체인 galcanezumab (Emgality®) 사용시작
- 2) 2020.05 한국에서 galcanezumab의 삼화군발두통사용에 허가
- 3) 혈관수축작용이 없는 5-HT_{1F}수용체 작용제인 라스미디탄 미국FDA승인 (2019.10, Revyvow®)
- 4) 경구 CGRP 억제제인 Remegepant 와 Ubrogepant 미국FDA승인

항CGRP항체

Role of CGRP in migraine pathophysiology



- CGRP may contribute to migraine by affecting:
 - Neurogenic inflammation
 - Blood flow in cerebral vessels
 - Pain transmission

(Headache, 2018)

Therapeutic monoclonal antibodies

Comparison of small-molecule CGRP receptor antagonists and CGRP monoclonal antibody

Small Molecule
~0.2-1 kDa

IgG1 Monoclonal Antibody
~150 kDa



Small molecules	Monoclonal antibodies
Target specificity lower	Target specificity high
Clearance (liver, kidney)	Clearance RES
Size <1 kDa	Size ~150 kDa
Oral	Parenteral
Many enter cells and cross BBB	Do not enter cells or cross BBB
Half-life minutes to hours	Half-life 3-6 weeks
Immunogenicity (No)	Immunogenicity (yes)

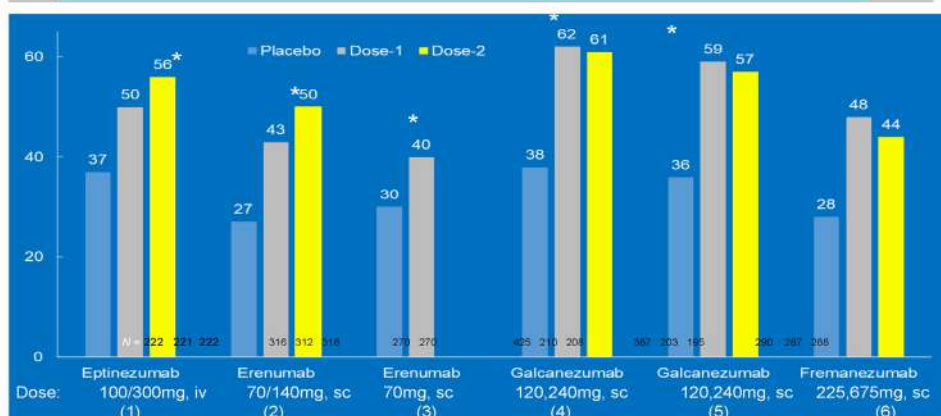
■ CGRP monoclonal antibody

- bind to a target with high specificity & affinity -> low-risk of off-target related adverse effects,
- degraded and eliminated via RES rather through metabolic pathway
- have long half-lives
- not have target within the immune system & designed to avoid altering the immune system

CGRP monoclonal antibodies

	Erenumab (Aimovig)	Epitenezumab (Vyepiti)	Galcanezumab (Emgality)	Fremanezumab (Ajovy)
Target	CGRP receptor	CGRP	CGRP	CGRP
Migraine types studied	Episodic Chronic	Episodic Chronic	Episodic Chronic Cluster headache	Episodic Chronic
Route of administration	SC (monthly)	IV (quartly)	SC (monthly)	SC (monthly or quarterly)
Half-life (days)	21	31	28	45
Current development phase	FDA approval 2018.05	FDA approval 2020.01	FDA approval 2018.09	FDA approval 2018.09

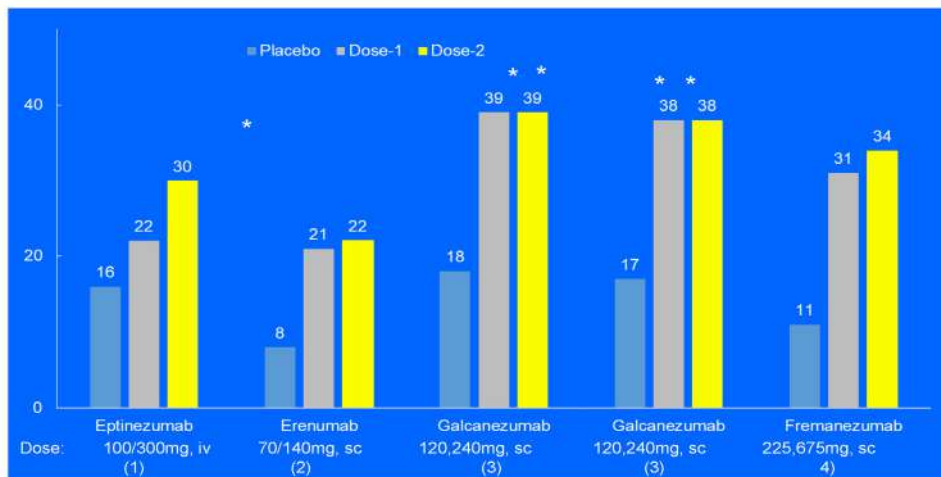
삽화편두통에서 항CGRP 항체의 50% 반응률



1. Saper et al., Cephalalgia 2017;47(15):377
2. Goadsby et al., New Eng J Med 2017;377:2123
3. Dodick et al., Cephalalgia 2018;38:1026

4. Stauffer et al., JAMA Neurol 2018;in press
5. Skjarevski et al., Cephalalgia 2018;38: in press
6. Dodick et al., JAMA Neurol 2018;319:1999

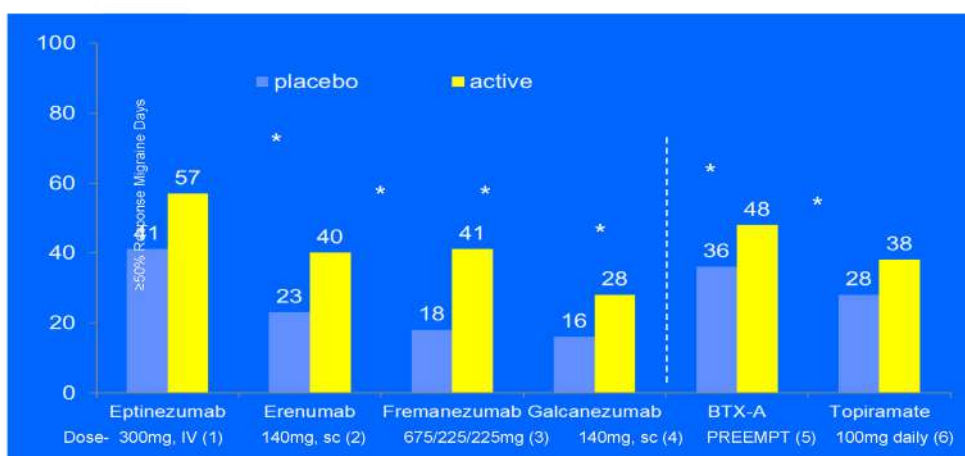
삼화편두통에서 항CGRP 항체의 75% 반응률



1. Silberstein *et al.*, Neurology 2018;90[15 Suppl]:S20.001
 2. Brossner *et al.*, Cephalalgia 2017;37(1S):PO-01-102A

3. Skljarevski *et al.*, Cephalalgia 2017;37(1S):339-340
 4. Bigal *et al.*, Lancet Neurol 2015;14:1081

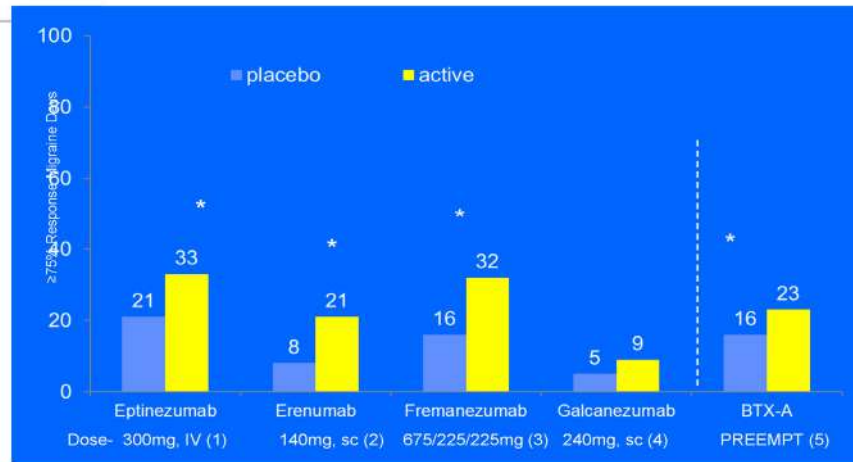
만성편두통에서 항CGRP 항체의 50% 반응률



1. Smith *et al.*, Headache 2017;57:130
 3. Silberstein *et al.*, New Eng J Med 2017;377:2113
 5. Aurora *et al.*, Headache 2011;51:1358

2. Tepper *et al.*, Lancet Neurol 2017;16:425
 4. Detke *et al.*, Headache 2017;57:1336-1337
 6. Silberstein *et al.*, Headache 2006;46:838

만성편두통에서 항CGRP 항체의 75% 반응률



1. Smith *et al.*, Headache 2017;57:130
2. Brandes *et al.*, Headache 2017;57:197
3. Bigal *et al.*, Lancet Neurol 2015;14:1091
4. Detke *et al.*, Cephalalgia 2017;37(15):338
5. Dodick *et al.*, Cephalalgia 2011;31:87

과거 약물실패환자에서의 효과

Post-Hoc analyses

- Erenumab¹- Episodic Migraine (baseline 8 days)
 - All patients: Plc- 27% (316)/140mg 50% (318)
 - Two classes failed: Plc- 11% (54)/140mg 36% (56)
- Galcanzumab²- Episodic Migraine (baseline 9 days)
 - All patients: Plc- 37% vs 240mg 59%
 - Two classes failed: Plc- 26% vs 120mg 62%
- Galcanzumab³- Chronic migraine (baseline 19 days)
 - All patients: Plc- 15% vs 120mg 28%
 - Two classes failed: Plc- 10% vs 120mg 31%

1. Goodyer
2. Zhang

2가지 이상의 예방약물에
반응하지 않는 환자에서도
반응률이 처음 사용하는
환자와 유사하다.

안전성 및 부작용

Table 4. Treatment-emergent adverse events $\geq 2\%$ Galcanezumab total.

Category	Placebo n = 461 n (%)	Galcanezumab 120 mg n = 226 n (%)	p-value	Galcanezumab 240 mg n = 228 n (%)	p-value
Subjects with ≥ 1 TEAE	287 (62.3)	147 (65.0)	.501	163 (71.5)	.017
Injection site pain	39 (8.5)	21 (9.3)	.774	20 (8.8)	.886
Injection site reaction	0 (0.0)	7 (3.1)	<.001	18 (7.9)	<.001
Injection site erythema	4 (0.9)	6 (2.7)	.089	7 (3.1)	.048
Injection site pruritus	0 (0.0)	6 (2.7)	.001	7 (3.1)	<.001
Injection site swelling	0 (0)	5 (2.2)	.004	1 (0.4)	.331
Nasopharyngitis	41 (8.9)	19 (8.4)	.886	16 (7.0)	.464
Upper respiratory tract infection	16 (3.5)	13 (5.8)	.164	12 (5.3)	.306
Dizziness	10 (2.2)	8 (3.5)	.314	7 (3.1)	.448
Influenza	14 (3.0)	3 (1.3)	.203	10 (4.4)	.381
Fatigue	12 (2.6)	6 (2.7)	1.000	5 (2.2)	1.000
Diarrhea	11 (2.4)	7 (3.1)	.615	3 (1.3)	.407

P-values vs. placebo.

n: the safety population for each dosing regimen; TEAE: treatment-emergent adverse event.

The most common AE(5%)

- Nasopharyngitis/URI
- Injection site reaction

- Constipation
esp. Erenumab (1-3%)
esp. longterm use
-- Direct inhibition or
down-regulation of
CGRP receptors on
gut smooth muscle

주사부위 발진 이외에는 1-3%정도에서 변비가 보고됨

Good Safety Profiles in Clinical Trials

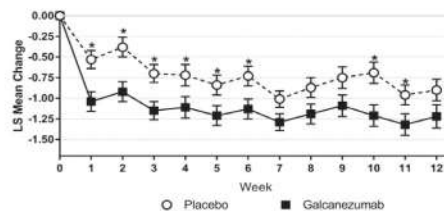
(Modified slide from Hee-Soo Moon)

Oral	Propranolol	Valproate	Topiramate	Amitriptyline
Dropout rate due to AEs	20%	8%	22%	12%

mAb	Erenumab 70mg, 140mg	Galcanezumab 120mg, 240mg	Fremanezumab 225mg, 625mg	Eptinezumab 100mg, 300mg
Dropout rate due to AEs	2.2% in each group	4.2%, 2.3%	1.7% in each group	2% in each group

ONSET of EFFICACY

24 hour -1week
Demonstrated
clinical benefit
often within 1
month



a. Diener HC, et al. J Neurosci. 2004;25:943-950; b. Freitag PG, et al. Neurology. 2002;58:1652-1659; c. Brandes JJ, et al. JAMA. 2004;291:965-973; d. Cechin R, et al. Headache. 2011;51:15-23; e. Stauffer VL, et al. JAMA Neurol. 2018;75:1080-1088; f. Goadsby PJ, et al. N Engl J Med. 2017;377:2123-2132; g. Silberstein S, et al. AAN. 2018. Abstract P4.091; h. Cook DJ, et al. JAMA. 2018;319:1999-2006.

Goadsby PJ, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2019;90:939-944

CGRP 단클론 항체의 편두통 임상연구에서의 중요 결과 ***

1. 삽화편두통, 만성편두통에서 모두 효과가 있다.
2. 1달에 1회 ~3달에 1회 주사로 효과가 지속된다.
3. 약 15-20%의 환자는 75%이상 편두통이 감소하는 **super-responder**이다. 10%는 두통이 100%소실된다.
4. 작용은 투여 후 2일-1주 이내에 나타난다. 용량조절이 필요없다.
5. 50%이상 편두통 일수가 감소하는 경우가 약 50%이다.
6. 25%는 CGRP항체 치료에 반응하지 않는다. -> **75%가 반응한다.**
7. 보톡스를 포함한 기존의 약물에 반응하지 않는 환자에도 편두통 예방치료를 처음 시작하는 것과 유사한 정도의 반응율을 가진다.
8. 부작용은 투여부위 통증, 투여부위 발진, 변비, 탈모(Erenumab) 등이다.
9. 장기적인 안전성에 대한 평가는 진행중이다.

유럽두통학회 가이드라인-2019

환자	
대상 고빈도삽화편두통 만성편두통 <ul style="list-style-type: none"> • 다른 예방약제를 사용할 수 없는 경우 동반질환 부작용 낮은 순응도 • 예방약물치료효과가 충분하지 않은 경우 (2가지 또는 그 이상의 예방 약물) 	기존약물의 추가 : 상호작용 없음 (Erenumab, Fremanezumab) 삽화편두통: 예방치료 약물을 중단하고 CGRP mAb를 투여 만성편두통: 기존의 예방약물을 유지하고 추가하여 투여. 기존 예방약물의 중단은 CGRP mAb에 대한 반응을 고려하여 결정
	기존의 보톡스 사용자 만성편두통: 보톡스 투여를 중단하고 CGRP mAb를 투여. 만약 충분한 효과가 없다면 경구약물 추가 고려 No data: Botulinum Toxin + anti-CGRP mAbs J Headache Pain. 2019 Jan 16;20(1):6

유럽두통학회 가이드라인-2019

치료 기간

삼화편두통과 만성편두통

6-12개월간 치료 유지

초기에 반응하지 않는 환자

3개월간 치료를 유지, 반응을 확인한다. 반응 없으면 중단.

(3개월간 반응을 증가, 치료할 수록 치료반응이 더 좋음)

약물과용동반

CGRP mAb 사용 전/후에 약물과용을 중단한다.

사용하지 말아야 할 경우

임산부, 수유부, 알코올 및 약물중독자

심한 정신질환자

심장, 뇌혈관질환가진 사람

Binding Ab, Neutralizing antibody의 발생

전체 투여자의 약 10-15%에서 발생

임상적 의의는 없음.

J Headache Pain. 2019 Jan 16;20(1):6

미국두통학회 가이드라인-2019

CGRP mAb의 시작

18세 이상 성인

삼화편두통 (4-7일 두통/월)

토피라메이트/발프로에이트/베타차단제/TCA/SNRI/기타 중 6주 이상의 치료에서 2가지 이상에서 효과가 없거나/부작용으로 실패

MIDAS ≥ 11 & HIT-6 ≥ 50

삼화편두통 (8-14일 두통/월)

상기 예방약물치료 6주 이상의 치료에서 2가지 이상에서 효과가 없거나/부작용으로 실패

CGRP mAb의 시작

만성편두통

상기 예방약물치료 6주 이상의 치료에서 2가지 이상 약물에서 효과가 없거나/부작용으로 실패
보톡스를 최소 2회 (6개월) 이상 기간에서 효과가 없거나 부작용으로 실패한 경우

CGRP mAb의 유지: 3개월간 매달 투여 또는 3개월마다 2회 투여 후

1. CGRP mAb사용전에 비해 두통일이 $\geq 50\%$ 이상 감소 또는
2. MIDAS: 11-20점에서는 $\geq 5\%$ 호전, ≥ 20 에서는 $\geq 30\%$ 의 호전/ HIT-6 ≥ 5 점의 향상/Migraine Physical Function Impact Diary: ≥ 5 점의 향상

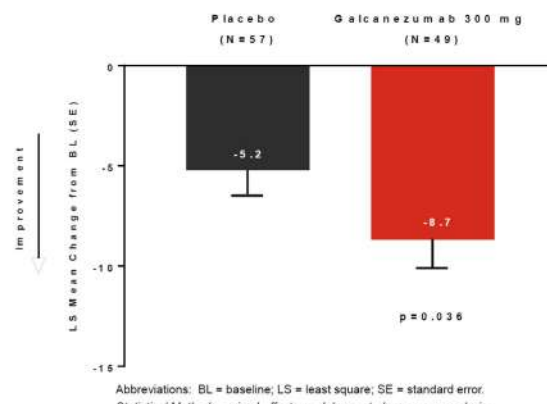
Headache. 2019; 59:1-8

아직 잘 모르는 것

1. 예방치료 중 기존의 예방치료 약물을 유지할 것인지, 아니면 중단하고 시행할 것인지?
2. 항CGRP항체에 따라 효과의 차이가 있는지?
3. 한 항CGRP항체에 반응하지 않으면 다른 항CGRP항체에 효과가 있을 수 있는지?
4. 1개월 이상 효과가 지속되는데, 항CGRP항체를 계속해서 투여해야 하는지?

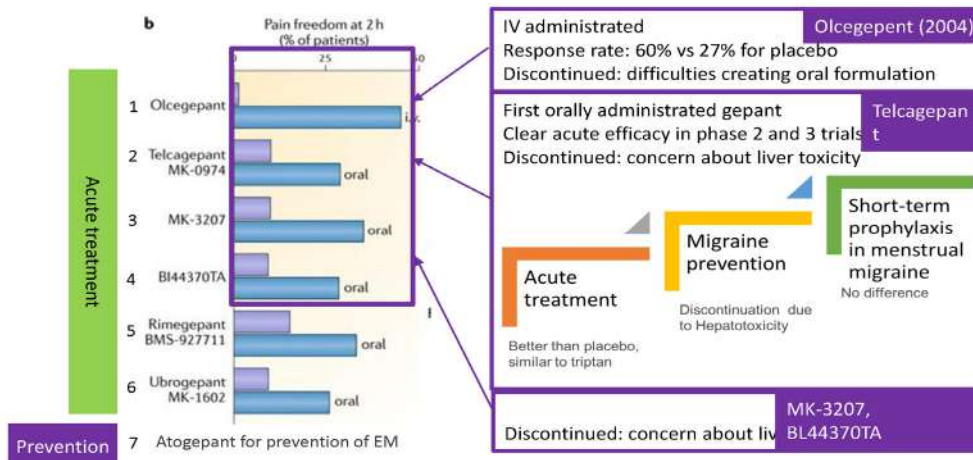
항CGRP 항체의 삼화군발두통치료

Mean Change from Baseline in Weekly Cluster Headache Attacks Frequency across Weeks 1-3 - Primary Endpoint



국내에서도
삼화군발두
통환자에서
사용이
가능

CGRP수용체 억제제



Rimegepant aborts 20% of migraine attacks in RCT

1,072 patients, median 4.6 attacks/M, 1:1

Table 1 Comparison of gepants phase III trials for EM acute treatment

Name	Key inclusion exclusion criteria	Dosing	Pain freedom at 2 hours (%)	Absence of MBS at 2 hours (%)	Adverse effects
Rimegepant ⁷² NCT03235479	Age > 18, 2–8 migraine attacks per month, < 15 headache days per month, stable preventive. Exclude uncontrolled hypertension, cardiovascular disease	75 mg (N = 543)	19.2	36.6	Nausea, dizziness. One case LFT > 3 × ULN
		Placebo (N = 541)	14.2	27.7	
Rimegepant ⁷² NCT03237845		75 mg (N = 537)	19.6	37.6	Nausea, urinary tract infection. One case LFT > 3 × ULN
		Placebo (N = 535)	12.0	25.2	

EM, episodic migraine; GI, gastrointestinal; LFT, liver function test; MBS, most bothersome symptoms; ULN, upper limit of normal.

2020.02.27 미국 FDA승인: Revyvow®, 한국에서도 임상시험예정

Ubrogepant Aborts 20% of Attacks at Two Doses (ACHIEVE I, II)

Table 1 Comparison of gepants phase III trials for EM acute treatment

Name	Key inclusion exclusion criteria	Dosing	Pain freedom at 2 hours (%)	Absence of MBS at 2 hours (%)	Adverse effects
Ubrogepant ⁷⁰ (ACHIEVE I) NCT02828020 1327 patients 1:1:1	Ages 18–75, 2–8 migraine attacks per month, onset before 50. Exclude medication overuse, previous GI conditions, hepatitis	100 mg (N = 448)	21.2	37.7	Nausea, somnolence, dry mouth. <5% Six cases LFT > 3 × ULN No hepatotoxicity
		50 mg (N = 423)	19.2	38.6	
		Placebo (N = 456)	11.8	27.8	
Ubrogepant ⁷¹ (ACHIEVE II) NCT02867709 1686 patients 1:1:1		50 mg (N = 464)	21.8	38.9	Nausea, dizziness. Four cases LFT > 3 × ULN <2.5%
		25 mg (N = 435)	20.7	34.1	
		Placebo (N = 456)	14.3	27.4	

2019.12.23 미국 FDA승인: Ubrelvy®

CGRP receptor antagonists (gepants)

Not vasoconstrictor and show similar efficacy, fewer ADR, possibly a longer action than triptans.

Therapeutic gain for gepants (5-7%)

-- Seems to be low, compared to sumatriptan (16-21%) and lasmiditan (7-17.5%)

Previous trials of gepants caused concerns regarding the hepatic toxicity

-- No hepatotoxicity with single treatments of rimegepants and ubrogepants

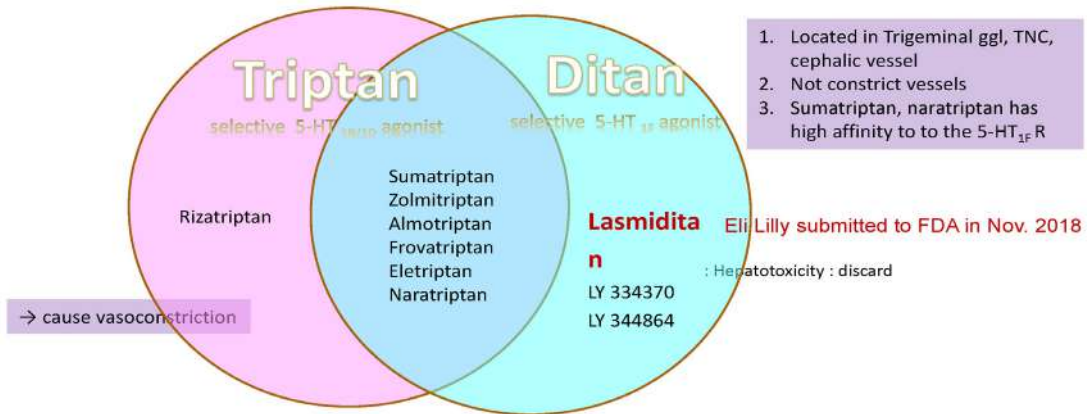
Not constrict cranial arteries

Clinical implication

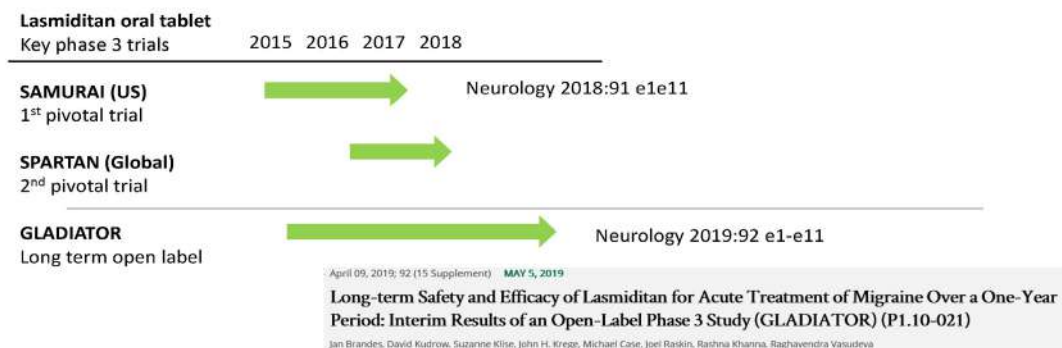
1. 심혈관질환 또는 위험인자가 있어 트립탄을 사용할 수 없는 환자의 일차치료제
2. 트립탄이 효과가 없거나, 부작용으로 사용할 수 없는 환자에서 이차치료제로 사용

5-HT_f 수용체 작용제

Selective 5-HT_{1F} receptor agonists: Ditan



선택적 5-HT_{1F} 수용체 작용제: 라스미디탄



라스미디탄 임상연구

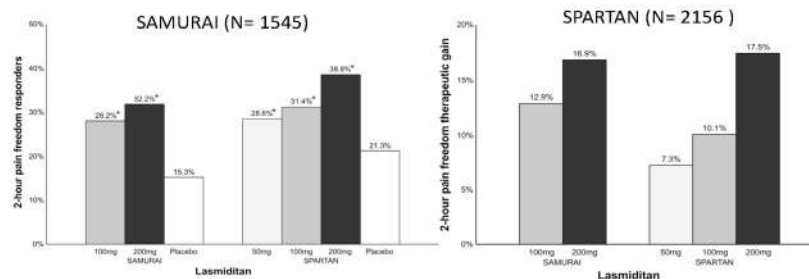
Neurology® 2018;91:e1-e11.

- Adults (N= 1545 SAMURAI, N= 2156 SPARTAN)
- Inclusion
 - MIDAS score > 11
 - History of migraine > 1y
 - 3 to 8 migraine attacks/ month
 - Migraine onset < 50y of age
- Exclusion
 - SAMURAI but not SPARTAN(75% CVD): CAD, arrhythmia, uncontrolled HT

- Study design Dosing
 - First: <4h: 100/200/placebo (SAMURAI)
 - 50/100/200/placebo (SPARTAN)
 - Second : >2 to 24 h after first dose
- Definitions
 - Rescue: did not achieve pain free status at 2h and redosed
 - Recurrence: achieved pain free status at 2h but migraine recurred

	SAMURAI (N= 1545)		SPARTAN (N= 2156)	
	Lasmiditan 200mg	Placebo	Lasmiditan 200mg	Placebo
Outcome at 2h (%)			N= 2156	
Pain free	32.2	15.3	38.8	21.3
MBS free	40.7	29.5	48.7	33.5
AE (%)				
>1	42.2	16.0	39.0	11.6
MC: dizziness	16.3	3.4	18	2.5

Lasmiditan : Phase 3 study results



Most frequent AEs: dizziness(10-15%), paresthesia(5%), somnolence, fatigue, nausea
Cardiovascular AEs: all mild (less than 1%)

- 심혈관질환 등 트립탄이 금기이거나, 효과가 없거나, 부작용이 있는 경우에 사용 고려
- 부작용: 10%에서 어지럼, 일부에서 졸림

정리

- 2018년 ICHD-3발간으로 편두통, 군발두통 진단기준이 일부 변경되었다.
- 항CGRP항체는 2019.12.02부터 한국에서 처방이 가능하다
- 항CGRP항체는 전체 편두통환자의 약 75%에서 치료효과를 보인다.
- 기존의 예방약물에서 반응효과가 없는 경우에도 동일한 반응률을 보인다.
- CGRP수용체 억제제는 혈관수축작용이 없어 심혈관질환이 있는 환자에서도 사용이 가능하다. 한국에서도 임상시험이 진행될 예정이다.
- 5-HT_{1F}수용체 작용제도 혈관수축작용이 없어 심혈관질환이 있는 환자에서도 사용이 가능하다. 한국에서 임상시험이 진행 중이다.