

# 새로운 편두통 치료의 최신 지견



김 수 경

경상대학교 의과대학 의학과 신경과학교실, 건강과학연구원

## New therapeutic options in migraine

Soo-Kyoung Kim, M.D., PhD.

Department of Neurology and Institute of Health Science, Gyeongsang National University College of Medicine, Jinju, Korea

The management of patients with migraine is often unsatisfactory because available acute and preventive therapies are ineffective or poorly tolerated. The acute treatment of migraine attacks has been limited to the use of analgesics, combinations of analgesics with caffeine, ergotamines, and triptans. New approaches targeting the calcitonin gene-related peptide(CGRP) and serotonin(5-hydroxytryptamine, 5-HT1F) receptors for the treatment of acute migraine have been limited successful. Other approaches targeting the transient receptor potential vanilloid (TRPV1) receptor, glutamate, GABA<sub>A</sub> receptors, or a combination of 5-HT1B/1D receptors and neuronal nitric oxide synthesis have been investigated but have not been successful in clinical trials thus far. In migraine prevention, the most promising new approaches are humanised antibodies against CGRP or the CGRP receptor. Non-invasive and invasive neuromodulation approaches also show promise as both acute and preventive therapies, although further studies are needed to define appropriate candidates for these therapies and optimum protocols for their use.

**Key Words:** headache, migraine, abortive treatment, preventive treatment

### 서론

편두통 환자의 잦은 두통 발작은 일의 능률을 저하시킬 뿐만 아니라 일상생활 수행에 장애를 초래하는 경우가 많다. 이로 인한 개인적인 삶의 질 저하와 사회경제적 비용 증가를 막기 위해서는 적극적인 편두통 치료가 필요하다. 따라서 편두통 치료의 주요 목표는 환자가 가능한 빨리 통증에서 벗어나 일상 생활로 복귀할 수 있도록 하는 것이다. 그러나 여전히 많은 편두통 환자들이 적절한 진단을 받지 못하거나 적절한 약제에 만족스러운 치료를 받지 못하고 있는 실정이다. 현재의 급성기 편두통 치료는 단순진통제, 카페인, 에르고타민, 트립탄 약제들이 제한적으로 사용되

고 있다. 최근 CGRP와 세로토닌 수용체(5HT1F)를 목표로 개발된 치료제들이 급성기 편두통 치료에 성공적인 결과를 보였다. 그 외 TRPV1수용체, GABA<sub>A</sub>수용체, 5HT1B/1D 수용체, NO 합성과 관련된 치료들이 시도되었으나 아직까지 효과는 미미하다. 편두통 예방을 위한 최신 치료제로 CGRP 또는 CGRP 수용체 대항 단일 항체들이 우수한 결과를 나타내었다. 다양한 신경자극술 또한 편두통 급성치료 및 예방치료를 좋은 결과를 보였다. 하지만 여전히 이러한 새로운 치료를 실제 임상에 적용하기 위해서는 좀 더 많은 임상 연구들이 필요하다. 본문에서는 편두통의 다양한 병리기전을 고려하여, 최근 새로이 개발된 치료약물이나 새롭게 편두통 치료로 사용되기 시작한 약물에 대해 서술해 보고자 한다.

Kim, Soo-Kyoung, M.D., Ph.D.

Department of Neurology,

Gyeongsang National University College of Medicine,

15, Jinju-daero 816, Jinju, Gyeongnam-Do, (52727) South Korea

Tel +82-55-750-8071 Fax +82-55-755-1709

Mobile +82-10-9933-0013

Email: skkim.stroke@gmail.com

### 본론

#### 1. 새로운 편두통 급성기 치료

1) Calcitonin Gene-Related Peptide 수용체억제제

삼차신경이 분포하는 두개강 내의 혈관에는 많은 신경펩

타이드가 분비되는데, 이중 두통의 발생과 관련하여 주목 받고 있는 것은 calcitonin gene-related peptide (CGRP) 다. 편두통, 군발두통, 발작성반두통에서도 CGRP의 분비 증가가 확인되어 CGRP는 편두통 발생에 중요한 역할을 하는 것으로 알려졌다. CGRP 수용체억제제인 olcegepant(BIBN-4096BS)를 편두통 발작 시에 2.5 mg을 정맥으로 투여했을 때 2시간 뒤에 44%에서 편두통이 소실되었으며, 위약군과 비교하여 재발률이 낮아 42%의 치료효과를 보였다. 이후 경구 투여가 가능한 telcagepant(MK-0974), MK-3027, rimegepant(BMS-927711), BI 44370TA, MK-1602와 같은 혈관 수축 부작용이 적은 선택적 CGRP 수용체억제제들이 활발하게 개발되어 최근 몇몇 이중맹검연구에서 효과가 입증되기도 하였다. 그러나 장기간 복용 후 발생한 간독성과 비용 등의 문제로 현재까지 임상적용은 제한적이다.

## 2) 5-HT1F 수용체억제제

기존 트립탄은 친화력이 강한 5-HT1B에 작용하여 혈관을 수축시키므로 관상동맥질환 등의 혈관 질환의 기왕력이 있는 환자에서 사용이 금기이다. 이에 혈관 수축 작용이 없는 선택적 5-HT1F 수용체억제제가 개발 중이다. 선택적 5-HT1F 수용체억제제인 lasmiditan(COL-144)은 2상 연구에서 효과는 입증되었으나 고용량에서 어지럼증, 저린감, 두통감 등 많은 중추신경계 부작용이 나타나 유효한 치료 용량 및 추가 부작용에 대한 추가 3상 연구 등이 진행 중이다.

## 3) Neuronal nitric oxide synthase (nNOS) 억제제

CGRP와 함께 nitric oxide(NO) 역시 편두통의 발생 이전에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 이중맹검 2상 연구에서 nNOS 억제제인 NXN-188 600mg은 대조군에 비해 4-24시간 이내 두통 재발률이 낮았고 중추신경계 부작용 발생이 적었다. 그러나 심혈관계 안정성이 확보되지 않고 약물역동학적으로 대사가 좋지 않아 실제 치료에 적용이 되기는 어려울 것으로 사료된다.

## 4) Transient receptor potential vanilloid (TRPV1) 수용체 조절제

TRPV1 수용체는 말초부위 통증 인식과 연관되어 중뇌수 도관주위회색질, 시상하부, 시상, 편도체, 피질, 삼차신경 핵의 꼬리 및 뇌의 다른 여러 부위에서 존재한다. TRPV1 수용체 활성화는 CGRP 분비를 유도하여 통증 관련 삼차신경절 활성화를 유발한다. 잠재적, 선택적, 경구 복용이 가

능한 TRPV1 수용체억제제(SB-705498)은 이중맹검연구에서 24시간 이내 급성기 편두통 치료에서 뚜렷한 효과를 보이지 않았다.

이후 최근까지 몇몇 연구 결과에 따르면 TRPV1 수용체와 관련된 약제들은 편두통 급성기 치료에 큰 도움이 되지 않았다.

## 5) 글루타메이트 억제제

케타민은 대표적인 통증조절에 관여하는 흥분성 전달물질인 글루타메이트의 NMDA 길항제이다. 케타민은 기존 전신마취제나 복합부위 통증중후군과 같은 만성 통증 조절에 사용되어왔다. 최근 연구에 따르면 기존 약물에 효과를 보이지 않은 난치성 편두통 환자 61명에게서 비강 내 케타민 투여 이후 두통 호전률이 75%로 보고되었다.

그 외 글루타메이트 수용체의 AMPA/kainate 길항제인 tezampanel(LY293558), LY466195 등이 일부 연구에서 트립탄에 비해서는 낮지만 대조군과 비교하여 급성기 편두통 치료에 호전을 보였다. 이러한 글루타메이트 억제제는 아직까지 근거가 부족하지만 여전히 잠재적인 편두통 치료의 목표가 되고 있다.

## 6) Tonabersat

Tonabersat은 Benzopyrene계 약물로 삼차신경절에서 뉴런과 성상신경아교세포 사이에 작용하여 피질확산성 억제제를 감소시키는 것으로 알려져 있다. 이러한 기전을 통해 급성기 편두통 환자를 대상으로 몇몇 임상연구들이 이루어졌으나 현재까지 그 치료 효과는 일관성이 없었다.

# 2. 새로운 편두통 예방 치료

## 1) 단클론항체 (Monoclonal antibodies that target the CGRP pathway)

칼시토닌유전자관련펩티드를 표적에 둔 3개의 단클론항체 LY2951742, ALD403, TEV-48125와 칼시토닌 유전자관련 펩티드 수용체에 대한 1개의 단클론항체 AMG가 임상 실험 결과가 최근 발표되었다. 초기 결과들은 모두 위약군에 비해 다소 효과가 있으며 심한 부작용은 없는 것으로 보고되었다. TEV-48125는 고빈도 삼화편두통과 만성편두통 환자 모두에서 연구되었고, 나머지 세 가지 약물들은 모두 삼화편두통 환자를 대상으로 연구되었다.

## 2) 이중 orexin 수용체억제제 (Dual-orexin receptor antagonists)

불면증 치료를 위해 개발된 filoxant (MK-6069)는 이중 orexin 수용체억제제로서 하루 10mg 수면 전 복용하였을 때 대조군에 비해 졸음 부작용은 높았으나 유의한 편두통 예방효과를 보이지 않았다.

## 3) 비선택적 phosphodiesterase 억제제 (Non-selective phosphodiesterase inhibitors)

Idudialist (Ketas®)는 비선택적 phosphodiesterase 억제제로서 사이토카인 분비 등을 억제하여 염증 단계에서 통증 유발 반응을 감소시키는 효과가 있는 것으로 알려졌다. 최근까지 연구 결과에 따르면 약물과용두통 및 만성 편두통 환자에서 Idudialist 치료 효과는 미비하였으나 opioids 중단을 위한 보조적인 치료로 시도해 볼 수 있는 것으로 보인다.

## 4) 안지오텐신전환효소(angiotensin converting enzyme, ACE)억제제 및 안지오텐신수용체억제제

안지오텐신전환효소는 편두통에서 통증 유발 물질인 substance P, bradykinin, enkephalin의 분해를 억제하며, 안지오텐신전환 능력이 떨어지는 유전자형인 DD 대립유전자(allele)에서 편두통 빈도가 다른 유전자형에 비해 편두통 빈도가 더 높고, 발작기간이 더 길다고 보고되는 등 편두통과 안지오텐신전환효소계는 밀접한 관련이 있을 것으로 생각된다. 안지오텐신전환효소억제제(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI) 중 편두통 예방 효과가 입증된 약물로는 리시노프릴(lisinopril)이 있다. 이중맹검 위약대조시험에서 20 mg/day로 47명의 편두통 환자에게 투여했을 때 두통빈도, 두통강도, 급성기 약물의 사용의 감소가 관찰되었다. 고혈압 치료제인 안지오텐신수용체 억제제(angiotensin receptor blocker, ARB)인 칸데사르탄(candesartan)도 편두통 예방 효과가 보고되었다. 이중맹검 위약 대조시험에서 60명의 편두통 환자에게 칸데사르탄 16 mg/day로 투여했을 때 편두통의 빈도, 두통강도의 의미있는 감소가 관찰되었다. 리시노프릴이나 칸데사르탄은 고혈압이 동반된 편두통 환자에서 우선 사용을 고려할 수 있다.

## 5) 항뇌전증제

Valproate와 topiramate는 항뇌전증제 중 편두통 예방치료의 첫 번째 치료제로 고려된다. Valproate 와 topiramate 모두 항뇌전증 목적으로 쓰는 용량보다 적은 1일 각각

100-1,000 mg, 25-100 mg 정도에서 편두통 예방 효과가 있으며, 두통 환자를 대상으로 한 대부분의 연구에서 divalproate sodium 또는 sodium valproate는 위약군보다 더 많은 부작용이 보고되지 않았다. 최근 새로운 항뇌전증제인 Carisbamate는 topiramate의 부작용을 줄인 topiramate 변형 약물이다. 323명의 편두통 환자에게 22주 동안 하루 100mg, 300mg, 600mg 를 22주 동안 투여하였을 때 복용 초기 두통 발생 횟수가 유의하게 대조군에 비해 줄었으나 장기적인 효과는 미비하였다.

## 6) 마그네슘

마그네슘은 신경계의 흥분에 관여하는 물질로서 이전 연구들에서 편두통 환자에서 뇌 내의 마그네슘의 농도가 감소가 보고되었다. 이중맹검 위약 대조시험으로 360 mg/day의 Mg+pyrrolidone carboxylic acid를 투여했을 때 편두통 빈도의 감소가 관찰되었다. Trimagnesium dicitrate 600 mg/day로 투여했을 때도 편두통 예방 효과가 관찰되었다. Magnesium oxide 9 mg/kg로 투여했을 때도 편두통 빈도와 강도의 감소가 관찰되었다. 마그네슘 사용과 관련된 부작용으로는 설사 등의 위장관 증상이 가장 흔했으며, 심각한 부작용은 없었다

## 7) 리보플라빈

미토콘드리아 기능의 장애가 있는 MELAS 환자와 미토콘드리아근육병 환자에서 편두통 유병률이 높으며, 편두통 환자에서 자기공명스펙트로스코피(magnetic resonance spectroscopy, MRS)로 뇌 내의 젖산의 농도를 측정할 때 정상인 보다 더 높게 측정되는 등 최소한 일부 편두통 환자에서 미토콘드리아가 편두통의 병인에 관여한다고 생각된다. 리보플라빈(riboflavin)은 비타민 B2라고도 불리며, 미토콘드리아의 전자전달계에서 조효소로 작용하며, MELAS 환자나 미토콘드리아근육병 환자에게 고용량 투여 시 일부에서 호전이 보고되었다. 리보플라빈을 편두통 환자 55명에게 400 mg/day로 투여했을 때 이중맹검 위약대조시험에서 59% 편두통 환자들이 편두통 발작횟수 및 강도가 절반이상 감소하였다고 하였다. 3명의 환자에서 다뇨증, 설사를 호소하였다. 리보플라빈은 부작용이 적고 효과적이므로 다른 편두통 약물의 부작용이 문제가 되는 경우 고려해 볼 수 있다.

## 8) 신경자극술

다양한 중추성과 말초성 신경자극술이 개발되었고, 이들

의 예비 연구들에서 일부 신경자극술의 편두통 예방에 대한 치료효과가 보고되었다. 침습적 방법의 신경자극술은 매우 심하거나 일반적인 치료에 반응하지 않는 불응성 편두통 환자가 대상이 될 수 있음에 비해, 비침습성 신경 자극술은 편두통 환자의 새로운 치료방법으로 유용할 수 있다. 현재까지 2가지의 비침습적 말초성 신경자극법, 즉 경피안와신 경자극술(transcutaneous Supraorbital NeuroStimulation, tSNS)이 삼화편두통 환자에, 경피미주신경자극술(transcutaneous Vagus NeuroStimulation, tVNS)이 만성편두통 환자의 예방에 효과가 있는 것으로 보고되었다. 특히 cefaly tSNS 머리카(CEFALY Technology, Grace-Hollogne, Belgium)는 삼화편두통 환자에서 하루 한번 20분씩 2-3달간 사용했을 때 편두통 예방 효과와 안정성이 이미 다양한 연구를 통해 입증되어 최근 삼화편두통 환자의 예방치료로 FDA 공인되었고, 만성편두통 환자에서는 연구가 진행 중이다. 안와위신경은 삼차신경 안신경의 종말 분지로 이런 말초신경의 경피 전기자극이 소통중전달 섬유에서의 통증 전달을 방해하고 삼차신경절의 통증 활성도를 중추에서 조절함으로써 편두통 치료에 도움이 되는 것으로 생각된다. tVNS은 만성 편두통 환자의 예방치료로 어느 정도 효과가 입증되었고 현재 3상 임상연구가 진행 중으로 현재는 임상연구 내에서 치료목적으로만 사용될 수 있다. 단일자극 경피자기장자극술(single-pulse transcranial magnetic stimulation, TMS)이 최근 조짐편두통의 급성기 치료로 FDA 승인된 반면, 고빈 도반복 경피자기장자극술(high-rate, repetitive TMS)이 신경전달물질에 효과를 미치거나 피질흥분성(cortical excitability)을 감소시켜서 편두통의 예방치료에 효과적인 것으로 보고되었으나, 후속 연구가 필요하다.

## 결론

현재 급성기 편두통 치료 약물은 기존의 수마트립탄에 비해 반응률이 향상되고 부작용은 감소된 2세대 트립탄인 졸미트립탄, 알모트립탄, 엘레트립탄, 프로바트립탄, 나라트립탄, 리자트립탄 등이 대표적으로 사용되고 있다. 최근 연구들에서는 급성기 편두통 치료를 위한 CGRP 수용체억제제, 5-HT<sub>1F</sub> 수용체억제제, 그 외 TRPV1수용체, GABA<sub>A</sub> 수용체, 5HT<sub>1B/1D</sub> 수용체, NO 합성과 관련된 약제들이 다양하게 시도되고 있다. 편두통 예방을 위한 최신 치료제로 CGRP 또는 CGRP 수용체 대항 단일클론항체들이 우수한 결과를 나타내었다. 다양한 신경자극술 또한 편두통 급

성치료 및 예방치료에 좋은 결과를 보였다. 각 환자에게 개별화된 최적 치료를 하기 위해 새로운 약물과 치료법에 지속적으로 관심을 가지고 노력하는 것이 필요하겠다.

## 참고문헌

1. 대한두통학회, 두통학. 2판. 서울:군자출판사, 2017.
2. 편두통진료지침 제2판. Korean Journal of Headache 2008.
3. Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: the american headache society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache*. 2015 Jan;55(1):3-20.
4. Lanteri-Minet M, Valade D, Geraud G, Lucas C, Donnet A. Revised French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. *J Headache Pain* 2014;15:2.
5. Diener HC, Charles A, Goadsby PJ, Holle D. Therapeutic approaches for the prevention and treatment of migraine. *Lancet Neurol*. 2015;14(10):1010-22
6. Thorlund K, Mills EJ, Wu P, et al. Comparative efficacy of triptans for the abortive treatment of migraine: a multiple treatment comparison meta-analysis. *Cephalalgia* 2014; 34: 258-67.
7. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E, and the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology* 2012; 78: 1337-45.
8. 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.
9. Ho TW, Connor KM, Zhang Y, et al. Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist telcagepant for migraine prevention. *Neurology* 2014; 83: 958-66.
10. Hewitt DJ, Aurora SK, Dodick DW, et al. Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist MK-3207 in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 2011; 31: 712-22.
11. Medve RA, Andrews JS. Effects of fixed dose combination of nNOS inhibition and 5HT<sub>1</sub> agonism on progression of migraine with and without aura. Presented at the European Headache and Migraine Trust International Congress 2008; London, Sept 4-7, 2008. Abstract PC.23
12. Diener HC, Barbanti P, Dahlof C, Reuter U, Habeck J, Podhorna J. BI 44370 TA, an oral CGRP antagonist for the treatment of acute migraine attacks: results from a phase II study. *Cephalalgia* 2011;31: 573-84.
13. Goadsby PJ, Ferrari MD, Csanyi A, Olesen J, Mills JG, and

- the Tonabersat TON-01-05 Study Group. Randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study of the cortical spreading depression inhibiting agent tonabersat in migraine prophylaxis. *Cephalalgia* 2009; 29: 742–50.
14. Peroutka SJ. Clinical trials update. 2013: year in review. *Headache* 2014; 54: 189–94.
15. Nelson DL, Phebus LA, Johnson KW, et al. Preclinical pharmacological profile of the selective 5-HT<sub>1F</sub> receptor agonist lasmiditan. *Cephalalgia* 2010; 30: 1159–69.
16. Summ O, Holland PR, Akerman S, Goadsby PJ. TRPV1 receptor blockade is ineffective in different in vivo models of migraine. *Cephalalgia* 2011; 31: 172–80.
17. Ferrari MD, Farkkila M, Reuter U, et al, and the European COL-144 Investigators. Acute treatment of migraine with the selective 5-HT<sub>1F</sub> receptor agonist lasmiditan—a randomised proof-of-concept trial. *Cephalalgia* 2010; 30: 1170–78.
18. Farkkila M, Diener HC, Geraud G, et al, and the COL MIG-202 study group. Efficacy and tolerability of lasmiditan, an oral 5-HT<sub>1F</sub> receptor agonist, for the acute treatment of migraine: a phase 2 randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging study. *Lancet Neurol* 2012; 11: 405–13.
19. Chizh B, Palmer J, Lai R, et al. A randomised two-period cross-over study to investigate the efficacy of the TRPV1 antagonist SB-705498 in acute migraine. *Eur J Pain* 2009; 13: 202a.
20. Diamond S, Freitag F, Phillips SB, Bernstein JE, Saper JR. Intranasal civamide for the acute treatment of migraine headache. *Cephalalgia* 2000; 20: 597–602.
21. Afridi SK, Giffi n NJ, Kaube H, Goadsby PJ. A randomized controlled trial of intranasal ketamine in migraine with prolonged aura. *Neurology* 2013; 80: 642–47.
22. Sang CN, Ramadan NM, Wallihan RG, et al. LY293558, a novel AMPA/GluR5 antagonist, is efficacious and well-tolerated in acute migraine. *Cephalalgia* 2004; 24: 596–602.
23. Gomez-Mancilla B, Brand R, Jurgens TP, et al, and the BGG492 Study Group. Randomized, multicenter trial to assess the efficacy, safety and tolerability of a single dose of a novel AMPA receptor antagonist BGG492 for the treatment of acute migraine attacks. *Cephalalgia* 2014; 34: 103–13.
24. Johnson KW, Nisenbaun E, Johnson M, Dieckman D, Clemens-Smith A, Siuda E. Innovative drug development for headache disorders: glutamate. In: Olesen J, Ramadan N, eds. *Innovative Drug Development for Headache Disorders*. Oxford: Oxford University Press, 2008: 185–94.
25. Goadsby P, Keywood C. Investigation of the role of mGluR5 inhibition in migraine: a proof of concept study of ADX10059 in acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 2009; 29 (suppl 1): 7.
26. Sanchez-Porrás R, Santos E, Scholl M, et al. The effect of ketamine on optical and electrical characteristics of spreading depolarizations in gyrencephalic swine cortex. *Neuropharmacology* 2014; 84: 52–61.
27. Kaube H, Herzog J, Kaufer T, Dichgans M, Diener HC. Ketamine can stop aura in hemiplegic migraine. *Cephalalgia* 2000; 20: 270. (abstr).
28. Silberstein SD, Schoenen J, Gobel H, et al. Tonabersat, a gapjunction modulator: efficacy and safety in two randomized, placebo-controlled, dose-ranging studies of acute migraine. *Cephalalgia* 2009; 29 (suppl 2): 17–27.
29. Hauge AW, Asghar MS, Schytz HW, Christensen K, Olesen J. Effects of tonabersat on migraine with aura: a randomised, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 718–23.
30. Chabi A, Zhang Y, Jackson S, et al. Randomized controlled trial of the orexin receptor antagonist florexant for migraine prophylaxis. *Cephalalgia* 2014; 35: 379–88.
31. Stovner LJ, Linde M, Gravidahl GB, et al. A comparative study of candesartan versus propranolol for migraine prophylaxis: A randomised, triple-blind, placebo-controlled, double cross-over study. *Cephalalgia* 2013; 34: 523–32.
32. Dodick DW, Goadsby PJ, Spierings EL, Scherer JC, Sweeney SP, Grayzel DS. 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.
33. Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD, et al, and the ALD403 study investigators. 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: 1100–07.
34. Lenz R, Silberstein S, Dodick D, et al. Results of a randomized, double-blind, placebo controlled, phase 2 study to evaluate the efficacy and safety of AMG 334 for the prevention of episodic migraine. *Cephalalgia* 2015; 35: 5.
35. Bigal ME, Escandon R, Bronson M, et al. Safety and tolerability of LBR-101, a humanized monoclonal antibody that blocks the binding of CGRP to its receptor: Results of the Phase 1 program. *Cephalalgia* 2013; 34: 483–92.
36. Diener HC. CGRP as a new target in prevention and treatment of migraine. *Lancet Neurol* 2014; 13: 1065–67.
37. Herring WJ, Snyder E, Budd K, et al. Orexin receptor antagonism for treatment of insomnia: a randomized clinical trial of suvorexant. *Neurology* 2012; 79: 2265–74.
38. Saper JR, Dodick DW, Silberstein SD, McCarville S, Sun M, Goadsby PJ, and the ONSTIM Investigators. Occipital nerve stimulation for the treatment of intractable chronic migraine headache: ONSTIM feasibility study. *Cephalalgia* 2011; 31: 271–85.
39. Lipton R, Goadsby P, Cady R, et al. PRISM study: occipital nerve stimulation for treatment-refractory migraine. *Cephalalgia* 2009; 29 (suppl 1): 30 (abstr).
40. Cady R, Saper J, Dexter K, Manley HR. A double-blind, placebo-controlled study of repetitive transnasal sphenopalatine ganglion blockade with Tx360 as acute treatment for chronic

- ic migraine. *Headache* 2014; 55: 101–16.
41. Silberstein SD, Dodick DW, Saper J, et al. Safety and efficacy of peripheral nerve stimulation of the occipital nerves for the management of chronic migraine: results from a randomized, multicenter, double-blinded, controlled study. *Cephalalgia* 2012;32: 1165–79.
42. Khan S, Schoenen J, Ashina M. Sphenopalatine ganglion neuromodulation in migraine: what is the rationale? *Cephalalgia* 2014; 34: 382–91.
43. Ben-Menachem E, Revesz D, Simon BJ, Silberstein S. Surgically implanted and non-invasive vagus nerve stimulation: a review of efficacy, safety and tolerability. *Eur J Neurol* 2015; published online Jan 23. DOI:10.1111/ene.12629.
44. Wang F, Van D en Eeden SK, Ackerson LM, Salk SE, Reince RH, Elin R J. Oral magnesium oxide prophylaxis of frequent migrainous headache in children: A randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2003;43:601-10.