Kranion. 2019;14:60-6

Kranion

Presente y futuro del tratamiento de la migraña: del conocimiento al paciente

Sonia Santos Lasaosa y Marta Marín Gracia

Resumen

El presente y el futuro del tratamiento de la migraña parten de un mejor conocimiento de la fisiopatología del dolor. El péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y, en menor grado, el péptido activador de la adenilato-ciclasa se perfilan como las principales dianas terapéuticas, no solo en el tratamiento preventivo, sino también, como han demostrado los gepantes, antagonistas del CGRP, en el tratamiento sintomático. Además del ubrogepant y el rimegepant, el lasmiditan, agonista selectivo de los receptores 5-HT_{1F}, se posiciona como una molécula segura y eficaz en el tratamiento sintomático, sin los efectos cardiovasculares de los triptanes. Finalmente, los anticuerpos monoclonales contra el CGRP han demostrado ser eficaces en la prevención de la migraña episódica y crónica, seguros, con una baja tasa de efectos adversos, excelente tolerabilidad y, a diferencia de los tratamientos preventivos orales convencionales, con un temprano inicio de la respuesta que además se mantiene en el tiempo. Surge, por tanto, un nuevo escenario terapéutico basado en mecanismos de acción específicos que nos va a permitir mejorar sin ninguna duda la calidad de vida de nuestros pacientes.

Palabras clave: Anticuerpos monoclonales. Gepantes. Migraña. Péptido activador de la adenilato-ciclasa. Péptido relacionado con el gen de la calcitonina.

Abstract

The present and future of migraine treatment start from a better knowledge of the pathophysiology of pain. The peptide related to the calcitonin gene (CGRP) and, to a lesser degree, the adenylate cyclase activating peptide are emerging as the main therapeutic targets, not only in the preventive treatment, but also, as gepants (antagonists of the CGRP) have shown, in the symptomatic treatment. In addition to ubrogepant and rimegepant, lasmiditan, a selective agonist of 5-HT_{1F} receptors, is positioned as a safe and effective molecule in the symptomatic treatment, without the cardiovascular effects of the triptans. Finally, monoclonal antibodies against CGRP have been shown to be effective in the prevention of episodic and chronic migraine, safe, with a low rate of adverse effects, excellent tolerability, and, unlike conventional oral preventive treatments, with an early onset of the answer that also remains in time. A new therapeutic scenario arises, based on specific mechanisms of action, which will allow us to improve the quality of life of our patients without any doubt. (Kranion. 2019;14:60-6)

Corresponding author: *Sonia Santos Lasaosa, ssantos@salud.aragon.es*

Key words: *Monoclonal antibodies. Gepants. Migraine. Adenylate cyclase activating peptide. Peptide related to the calcitonin gene.*

Servicio de Neurología
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa
Zaragoza

Dirección para correspondencia:
Sonia Santos Lasaosa
E-mail: ssantos@salud.aragon.es

INTRODUCCIÓN

Durante la última década se ha profundizado en un mejor conocimiento de la migraña desde un punto de vista fisiopatológico y clínico. Estudios con resonancia funcional han confirmado el papel de otras estructuras en la génesis del dolor migrañoso, más allá de los núcleos del troncoencéfalo, *locus coeruleus* y núcleo dorsal del rafe; entre ellas, la sustancia gris periacueductal (SGPA), que forma parte del sistema de control antinociceptivo descendente y que modula la señal de dolor. El resultado final es la activación del sistema trigémino-vascular (STV) de forma bidireccional: antidrómica, generando una inflamación meníngea estéril, y ortodrómica, a partir de la proyección del núcleo caudal a tálamo, hipotálamo y córtex somatosensorial[1].

Cada vez es más evidente el papel del hipotálamo, no solo en los denominados síntomas premonitorios, que pueden aparecer en las 48 horas previas al ataque, sino también en sus diferentes fases[2]. El hipotálamo también participa en la modulación de procesos fisiológicos tan importantes como el sueño, otros ritmos circadianos, el apetito, la sed y el dolor mediante su relación con el STV. En este sentido, la alteración de nuestro «marcapasos endógeno» influye en la susceptibilidad a tener ataques de migraña, ya que estos son más frecuentes por la mañana, y se ha objetivado en pacientes con migraña crónica una alteración en los niveles circadianos de cortisol.

Finalmente, algunos expertos hablan de un modelo neurolímbico de la migraña en alusión al papel cada vez más relevante de este sistema (del que forma parte el hipotálamo), que condiciona la respuesta cognitiva y conductual de nuestros pacientes al dolor[3]. Por todo ello, hablar del presente y futuro del tratamiento de la migraña es hablar de neuromarcadores, neuroanatomía y neurocognición.

PRESENTE DEL TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA

Presente del tratamiento sintomático

En la actualidad disponemos de opciones terapéuticas específicas (ergóticos y triptanes) e inespecíficas (antiinflamatorios no esteroideos [AINE]) para el tratamiento sintomático de los ataques de migraña. Los AINE se utilizan en el tratamiento de los ataques leve-moderados y los triptanes en los de mayor intensidad. Los ergóticos, agonistas no selectivos de los receptores serotonérgicos 5-$HT_{1B/1D}$, producen una vasoconstricción no selectiva, más intensa y duradera que la de los triptanes, con componente sistémico, que limita su uso de forma generalizada. Interactúan con otros muchos receptores como los 5-HT_{1A}, 5-HT_2, 5-HT_5 y 5-HT_7, lo que explica sus efectos secundarios, siendo su eficacia intermedia entre los AINE y los triptanes. Estos últimos han demostrado ser capaces de remitir el dolor y la sintomatología asociada al ataque en el plazo de dos horas. Son agonistas específicos de los receptores 5-$HT_{1B/1D}$ y la mayoría de ellos, excepto el rizatriptán, también de los receptores 5-HT1F[4]. Producen una vasoconstricción selectiva a nivel del sistema nervioso central pero, aun así, no se recomienda su uso en pacientes con hipertensión arterial no controlada, enfermedad coronaria y arteriopatía periférica.

PRESENTE DEL TRATAMIENTO PREVENTIVO

Tratamiento farmacológico clásico

El objetivo del tratamiento preventivo en la migraña es reducir, en al menos un 50%, el número y la intensidad de los ataques o los días de cefalea al mes. Deberá plantearse siempre ante un paciente con migraña crónica y, en la migraña episódica, en los siguientes supuestos: pacientes con al menos tres ataques de migraña al mes, pacientes con ataques muy incapacitantes y de larga duración, pacientes que precisen medicación analgésica dos o más días a la semana y, finalmente, aquellos pacientes cuyos ataques no respondan al tratamiento sintomático convencional, con independencia de su frecuencia.

Los fármacos con eficacia demostrada en la prevención de la migraña episódica son algunos betabloqueantes (propranolol, metoprolol), determinados neuromoduladores (topiramato, ácido valproico), flunarizina, amitriptilina, venlafaxina, candesartán y lisinopril. En la migraña crónica, con un nivel de evidencia IA, se situarían el topiramato y la onabotulinumtoxina A. Mención especial merecen algunos tratamientos menos convencionales, como magnesio (400-600 mg/día), riboflavina a dosis altas (400 mg/día) y extractos de plantas como *Tanacetum parthenium* y *Petasites hybridus.* En la tabla 1 figuran las principales opciones terapéuticas en la prevención de la migraña[5].

Sin embargo, la prevención oral tiene varias limitaciones. En primer lugar, se desconoce el mecanismo de acción de la mayoría de los principios activos utilizados en la práctica clínica. Además, la eficacia de todos ellos es moderada, los problemas de tolerabilidad a largo plazo obligan a la retirada del fármaco en una elevada proporción de pacientes y la adherencia terapéutica no es óptima.

Tabla 1. Principales opciones terapéuticas en migraña episódica y crónica

Fármaco	Dosis mínima eficaz	Dosis recomendada
Migraña episódica		
Betabloqueantes		
Propranolol	40 mg	60 mg
Atenolol	50 mg	100 mg
Metoprolol	50 mg	100 mg
Neuromoduladores		
Topiramato	50 mg	100 mg
Ácido valproico	300 mg	600 mg
IECA y ARA-II		
Lisinopril	5 mg	10 mg
Candesartan	8 mg	16 mg
Antagonistas de calcio		
Flunarizina	2,5 mg	5 mg
Antidepresivos		
Amitriptilina	10 mg	25 mg
Venlafaxina	37,5 mg	50 mg
Migraña crónica		
Neuromoduladores		
Topiramato	50 mg	100 mg
Onabotulinumtoxina A	155 U	155-195 U

ARA: antagonistas de los receptores de angiotensina; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; U: unidades.

Anticuerpos monoclonales anti-CGRP

La investigación en migraña durante los últimos años se ha centrado en la búsqueda de neuromarcadores que permitieran el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. Sin ninguna duda, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP, *Calcitonin Gene Related Peptide*) es el gran protagonista. Se encuentra presente a lo largo de toda la vía nociceptiva, si bien predomina en el STV. En la meninge induce la vasodilatación, media la inflamación neurogénica y promueve la sensibilización de las neuronas nociceptivas. En el ganglio de Gasser modula la señalización del dolor mediante interacciones neurona-neurona y neurona-glía. También está presente en el núcleo caudal del trigémino y en tálamo, hipotálamo y otras estructuras. El CGRP está implicado en el dolor agudo y sus niveles, medidos en yugular y cubital, se elevan durante los ataques y en la fase interictal de la migraña[6-8]. Sabemos que la infusión de CGRP produce cefalea de características migrañosas (pero no síntomas premonitorios) en el 65% de los pacientes con antecedentes de migraña, un porcentaje ligeramente inferior al del péptido activador de la adenilato-ciclasa (PACAP, *Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide*)[9]. El CGRP no solo está implicado en la fase aguda, sino que también juega un papel relevante en el fenómeno de sensibilización y cronificación de la migraña. Finamente, niveles altos de CGRP pueden servir para predecir una buena respuesta terapéutica a la onabotulinumtoxina A[10,11].

A partir de esta evidencia, se han desarrollado anticuerpos monoclonales (AMC) contra ligando y contra el receptor del CGRP, sin interacción con las enzimas hepáticas, de gran tamaño (evitándose el paso de la barrera hematoencefálica) y con elevada especificidad[12]. Existen en la actualidad cuatro tipos de AMC: erenumab, fremanezumab, galcanezumab y eptinezumab. Todos han demostrado ser eficaces frente a placebo en la prevención de la migraña tanto episódica como crónica. La respuesta a estos tratamientos se inicia de forma temprana (incluso en los primeros días) a diferencia de lo que ocurre con los tratamientos preventivos orales, y es consistente. En términos de seguridad, los datos disponibles de los diversos ensayos clínicos y de sus fases de extensión son

Tabla 2. Características de los anticuerpos monoclonales contra el CGRP[13]

	Eptinezumab (ALD403)	Erenumab (AMG334)	Fremanezumab (TEV-48125; LBR-101)	Galcanezumab (LY2951742)
Diana	CGRP	Receptor CGRP	CGRP	CGRP
Molécula	AC humanizado IgG1	AC humano IgG2	AC humanizado IgG2	AC humanizado IgG4
Vida media	32 días	28 días	30 días	27 días
Dosificación	Trimestral	Mensual	Mensual/trimestral	Mensual
Vía de administración	Endovenosa	Subcutánea	Subcutánea	Subcutánea
Anticuerpos antifármaco	14%	6,3% (70 mg) 2,6% (140 mg)	2%*	12,5%*
Efectos adversos más frecuentes**	– Fatiga – Infección respiratoria – Infección urinaria – Mareo – Náuseas – Sinusitis	– Estreñimiento – Espasmos musculares – Prurito – Reacciones en el lugar de inyección	– Dolor en el lugar de inyección – Eritema en el lugar de inyección – Induración en el lugar de inyección – Prurito en el lugar de inyección	– Dolor en la zona de inyección – Estreñimiento – Prurito – Reacciones en la zona de inyección – Vértigo
Interacción con enzimas hepáticas	No			
Barrera hematoencefálica	No la atraviesan (gran tamaño: > 150 kd) Sin efectos centrales			
Placenta	Todos la atraviesan			
Especificidad	Alta			

*A un año. **Fuente: fichas técnicas disponibles: erenumab, fremanezumab, galcanezumab.
CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina; kd: kilodalton.

muy prometedores, tanto por la ausencia de eventos graves como por las bajas tasas de efectos adversos que, previsiblemente, también mejorarán aspectos relacionados con la adherencia. Sin embargo, se ha planteado que el bloqueo mantenido del CGRP pueda suponer un riesgo a diferentes niveles en los que el papel de este neuropéptido (en animales de experimentación) es clave: piel, sistemas gastrointestinal y cardiovascular, metabolismo óseo y filtrado glomerular.

Todos estos AMC han sido aprobados por la *Food and Drug Administration* y, con la excepción del eptinezumab, por la Agencia Europea del Medicamento. No se han definido contraindicaciones hasta la fecha y su uso debe evitarse durante el embarazo. En la tabla 2 se muestran sus principales características. Las diferencias más importantes se basan en el mecanismo de acción (son anticuerpos contra ligando o, en el caso del erenumab, contra receptor) y la vía de administración (subcutánea frente a endovenosa trimestral), pero no se espera que esto último tenga mayor relevancia clínica debido a la elevada vida media de todos ellos. Por último, aunque se ha descrito la formación de anticuerpos neutralizantes, no se ha demostrado que interfieran en la respuesta del paciente.

FUTURO DEL TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA

Futuro del tratamiento sintomático de la migraña

Lasmiditan

Aproximadamente un tercio de los pacientes no responde a los triptanes y, a día de hoy, no puede

beneficiarse de otro tratamiento específico. Esta situación va a cambiar con la llegada de nuevas moléculas. El lasmiditan (LY573144) es un agonista selectivo de los receptores 5-HT_{1F} con muy baja afinidad por los receptores 5-HT_{1B}, por lo que no produce vasoconstricción y, en consecuencia, carece de los efectos cardiovasculares de los triptanes[14]. En el modelo animal, los agonistas 5-HT_{1F} son capaces de inhibir la activación de las neuronas de segundo orden a nivel del núcleo caudal del trigémino. Además, podrían tener un efecto neuromodulador debido a la presencia de estos receptores a nivel de caudado, putamen y núcleo *accumbens.* El lasmiditan ha demostrado eficacia y seguridad frente a placebo en diversos estudios fase 3, incluso en pacientes con al menos un factor de riesgo cardiovascular[15,16].

Gepantes

Los gepantes, antagonistas del CGRP, constituyen una nueva clase terapéutica para el tratamiento sintomático de la migraña y una alternativa a los triptanes. Los primeros estudios con gepantes fueron interrumpidos por toxicidad hepática. Si bien las actuales moléculas son más seguras, queda la duda razonable de qué puede ocurrir en una teórica situación de abuso. En estudios fase 3 aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, el rimegepant (75 mg [BMS-927711]) y el ubrogepant (50/100 mg [MK-1602]) han demostrado ser eficaces en la disminución de la intensidad del dolor de forma similar a los triptanes, pero con un mejor perfil de seguridad. Actualmente permanece activa la fase de extensión abierta de ambos fármacos para valorar su seguridad y tolerabilidad[17].

Futuro del tratamiento preventivo de la migraña

El atogepant es otro gepante que, a dosis de 60 mg, ha demostrado ser eficaz en la prevención de la migraña episódica. Este año se va a iniciar un estudio fase 3 para evaluar la seguridad, eficacia y tolerabilidad de la molécula en la prevención de la migraña crónica.

Por otro lado, sabemos que a nivel hipotalámico se sintetizan varias de las posibles dianas terapéuticas en migraña: orexinas (OX), oxitocina, neuropéptido Y (NPY) y PACAP-38[18]. Las OX son una pareja de neuropéptidos sintetizados exclusivamente en el hipotálamo lateral que actúan en dos receptores: OXR1 y OXR2. Las neuronas orexinérgicas reciben aferencias del sistema límbico y se proyectan desde el hipotálamo al córtex, cíngulo, núcleos talámicos, *locus coeruleus,* SGPA, núcleos del rafe y núcleo caudal del trigémino. Se ha prestado atención al papel de las OX porque tanto en la migraña episódica como en la migraña crónica existe una alteración de sus niveles medidos en líquido cefalorraquídeo. Además, en la narcolepsia, enfermedad que implica una pérdida de la transmisión orexinérgica, la prevalencia de migraña es superior a la de la población general[19]. A partir de estos hechos, Goadsby argumenta sobre el posible y teórico beneficio de los rexantes en la profilaxis de la migraña[20]. Existe tan solo un único ensayo, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (NCT015132919) con un antagonista dual de los receptores de OX, el filorexant (MK-6069), a dosis de 10 mg por la noche, en la prevención de migraña. Los resultados no fueron significativos, si bien el fármaco demostró ser seguro frente a placebo[21].

El papel de la oxitocina en la migraña se sustenta sobre todo en la menor frecuencia de ataques en aquellas situaciones que cursan con niveles elevados de oxitocina, como la gestación y lactancia materna. Además, su infusión para las contracciones uterinas durante el trabajo del parto alivia la migraña. Dado que se ha confirmado la presencia de receptores de este neuropéptido a nivel de las neuronas del núcleo caudal del trigémino que liberan CGRP, se diseñó un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en pacientes con migraña crónica y migraña episódica de alta frecuencia (NCT01839149). La variable principal fue la disminución del número de ataques de migraña en los siguientes 28 días tras la aleatorización, objetivo que no se consiguió debido al elevado efecto placebo[22].

En relación con el NPY, estudios en modelo animal han demostrado que la administración sistémica de NPY a dosis de 30 μg/kg y de agonistas de receptores NPY Y1 tiene un efecto antinociceptivo. Sin embargo, dado el papel de esta molécula en la fisiología del apetito, su incremento es un efecto secundario previsible[23].

Finalmente, el PACAP-38 actúa como una hormona, factor neurotrófico, neurotransmisor e inmunomodulador y neuromodulador. Además, interviene en procesos como la regulación del sueño y está presente en aparato respiratorio, digestivo, urinario y sistema reproductor. Encontramos expresión de PACAP-38 en hipotálamo, tálamo, amígdala, núcleo caudal del trigémino, sistema trigémino-vascular, ganglio ótico, ganglio esfenopalatino y piel facial[24]. El PACAP actúa vía tres receptores: el PAC1, específico para ambas bioformas de PACAP (PACAP-27 y PACAP-38) y los VPAC1 y VPAC2, con afinidad similar para PACAP y péptido intestinal vasoactivo (VIP). La

Tabla 3. Moléculas implicadas en el presente y futuro del tratamiento de la migraña

Tratamiento sintomático	
Lasmiditan	Agonista selectivo de los receptores 5-HT_{1F}
Ubrogepant	Antagonista CGRP
Tratamiento preventivo	
Eptinezumab/fremanezumab/galcanezumab	Anticuerpos monoclonales contra el CGRP
Erenumab	Anticuerpo contra el receptor del CGRP
Atogepant	Antagonista del CGRP
AMG301*	Anticuerpo contra el receptor PAC1

*Pendiente de publicarse los resultados del estudio fase 2.
CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina; 5-HT: 5-hidroxitriptamina (serotonina); PAC1: receptor del péptido activador de la adenilato-ciclasa.

infusión de VIP no produce cefalea de características migrañosas en el paciente migrañoso (sí cefalea inespecífica en controles), por lo que resulta lógico pensar que es el receptor PAC1 el que cobra más protagonismo en la génesis del dolor[25].

La máxima densidad de fibras de PACAP y receptores PAC1 se da en hipotálamo y núcleo supraóptico. Su papel en la fisiopatología del dolor se sustenta en la elevación de sus niveles en sangre yugular y cubital durante el ataque de migraña, para descender en la fase intercrítica. Además, de forma similar al CGRP, la infusión de PACAP-38 desencadena cefalea de características migrañosas en el 65-75% de pacientes con migraña sin aura, si bien, a diferencia de este, produce síntomas premonitorios en el 48% de los casos, frente al 9% del CGRP[26]. Acaba de finalizar un estudio fase 2 con AMG301 (anticuerpo contra el PAC1) frente a placebo en la prevención de migraña episódica y crónica cuyos resultados aún no están disponibles. Además, hay un estudio en fase preclínica con ALD1910, anticuerpo monoclonal contra PACAP-38. La tabla 3 resume todas estas nuevas opciones terapéuticas.

CONCLUSIONES

El presente y el futuro del tratamiento de la migraña se sustenta en un mejor conocimiento de su fisiopatología. Pero, dado que el dolor es una experiencia subjetiva, el abordaje del paciente debe ser holístico y multidisciplinario. Cualquier opción terapéutica estará condenada al fracaso si no partimos de esta premisa. Los datos clínicos obtenidos en los diferentes ensayos fase 3 con AMC contra el CGRP son una realidad, y el resto de nuevas estrategias y abordajes terapéuticos, como el lasmiditan y los gepantes, más que prometedores. Será la práctica clínica la que avale el uso adecuado y preciso de las diferentes moléculas y, ¿por qué no?, siente las bases de una politerapia racional.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dodick D. A phase-by-phase review of migraine pathophysiology. Headache 2018; 58:4-16
2. Moulton EA, Becerra L, Johnson A, Burstein R, Borsook D. Altered hypothalamic functional connectivity with autonomic circuits and the locus coeruleus in migraine. PLoS One 2014; 9 (4): e95508
3. Maizel M, Aurora S, Heinricher M. Beyond neurovascular migraine as a dysfunctional neurolimbic pain network. Headache. 2012;52:1553-65.
4. Rubio-Beltrán E, Labastida-Ramírez A, Villalón CM, MaassenVanDenBrink A. Is selective 5-HT1F receptor agonism an entity apart from that of the triptans in antimigraine therapy? Pharmacol Ther. 2018;186:88-97.
5. Huerta Villanueva M, González Oria C, Jurado Cobo CM, Latorre González G, Pascual Gómez J. Migraña episódica. En: Ezpeleta D, Pozo-Rosich P, editores. Guía oficial de práctica clínica en cefaleas. Madrid: Editorial Luzán; 2015. pp. 59-86.
6. Edvisson L, Goadsby PJ. Neuropeptides in migraine and cluster headache. Cephalalgia. 1994;14:320-7.
7. Cernuda-Morollón E, Larrosa D, Ramón C, Vega J, Martínez-Camblor P, Pascual J. Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine. Neurology. 2013;81:1191-6.
8. Russo AF. CGRP as a neuropeptide in migraine: lessons from mice. Br J Pharmacol. 2015;80:403-14.
9. Hansen JM, Hauge AW, Olesen J, Ashina M. Calcitonin gene-related peptide triggers migraine-like attacks in patients with migraine with aura. Cephalalgia. 2010;30: 1179-86.
10. Cernuda-Morollón E, Martínez-Camblor P, Ramón C, Larrosa D, Serrano-Pertierra E, Pascual J. CGRP and VIP levels as predictors of efficacy of onabotulinumtoxin type A in chronic migraine. Headache. 2014;54:987-95.
11. Cernuda-Morollón E, Ramón C, Martínez-Camblor P, Serrano-Pertierra E, Larrosa D, Pascual J. Onabotulinumtoxin A decreases interictal CGRP levels in patients with chronic migraine. Pain. 2015;156:820-4.
12. Levin M, Silberstein S, Gilbert R, Lucas R, Munsi L, Garrelts A, et al. Basic considerations for the use of monoclonal antibodies in migraine. Headache. 2018; 58:1689-96.
13. Santos Lasaosa S, Irimia P. Recomendaciones de uso de anticuerpos monoclonales para el tratamiento de la migraña del grupo de consenso de Navarra y Aragón. An Sist Sanit Navar. 2019. (En prensa).
14. Vila-Pueyo M. Targeted 5-HT1F therapies for migraine. Neurotherapeutics. 2018; 15:291-303.

15. Rafaelli B, Israel H, Neeb L, Reuter U. The safety and efficacy of the 5HT1F receptor agonist lasmiditan in the acute treatment of migraine. Expert Opin Pharmacother. 2017;18:1409-15.
16. Kuca B, Silberstein S, Wietecha L, Berg PH, Dozier G, Lipton RB. Lasmiditan is an effective acute treatment for migraine. Neurology. 2018;91:e2222-32.
17. Holland PR, Goadsby P. Targeted CGRP small molecule antagonists for acute migraine therapy. Neurotherapeutics. 2018;15:304-12.
18. Strother LC, Srikiatkhachom A, Supronsinchal W. Targeted orexin and hypothalamic neuropeptides for migraine. Neurotherapeutics. 2018;15:377-90.
19. Holland PR. Biology of neuropeptides: orexinergic involvement in primary headache disorders. Headache. 2017;57:76-88.
20. Goadsby PJ. Putting migraine to sleep: Rexants as a preventive strategy. Cephalalgia. 2015;35:377-8.
21. Chabi A, Zhang Y, Jackson S, Cady R, Lines C, Herring WJ, et al. Randomized controlled trial of the orexin receptor antagonist filorexant for migraine prophylaxis. Cephalalgia. 2015;35:379-88.
22. Tzabazis A, Kori S, Mechanic J, Miller J, Pascual C, Manering N, et al. Oxytocin and migraine headache. Headache. 2017;57:64-75.
23. Oliveira MM, Akerman S, Tavares I, Goadsby PJ. Neuropeptide Y inhibits the trigeminovascular pathway through NPY Y1 receptor: implications for migraine. Pain. 2016;157:1666-73.
24. Edvinsson L, Tajti J, Szalárdy L, Vécsei L. PACAP and its role in primary headaches. J Headache Pain. 2018;19:21.
25. Vollesen LH, Amin FM, Ashina M. Targeted pituitary adenylate Cyclase-activating peptide therapies form migraine. Neurotherapeutics. 2018;15:371-6.
26. Guo S, Vollesen LH, Olesen J, Ashina M. Premonitory and nonheadache symptoms induced by CGRP and PACAP38 in patients with migraine. Pain. 2016;157:2773-81.