

Kalcitonin- genrelaterad peptid och migrän

Ökad förståelse av patofysiologin
kan leda till ny läkemedelsbehandling



LARS EDVINSSON, professor,
överläkare, avdelningen för
medicin, institutionen för kli-

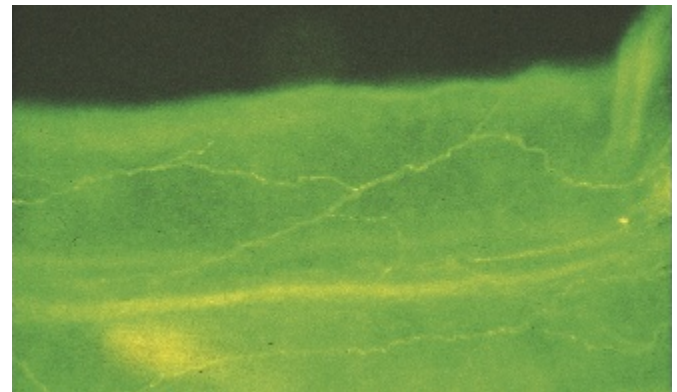
niska vetenskaper, Skånes
universitetssjukhus, Lund
lars.edvinsson@med.lu.se

Migrän är en utbredd sjukdom som drabbar 12 procent av den vuxna befolkningen i västvärlden och är tre gånger vanligare hos kvinnor än hos män (18 respektive 6 procent) [1]. Det är en sjukdom som har mycket stora socioekonomiska konsekvenser för samhället [2] och som inverkar starkt på patientens livskvalitet [3]. Migrän karakteriseras av återkommande attacker av smärta och vissa associerade symtom, som vanligtvis varar från 4 till 72 timmar. Sjukdomen har vissa drag gemensamma med episodiska smärtsjukdomar (självbegränsade attacker av smärta) och kan därför bäst beskrivas som en kronisk episodisk störning. Migrän delas in i fem huvudkategorier, där de två viktigaste och vanligaste är migrän utan aura och migrän med aura. Aura är det enda som skiljer dessa två subtyper åt, medan smärta och migränassocierade symtom är identiska. Kriterierna för migrän utan aura kan beskrivas som en kombination av vissa smärtekaraktistika och migränassocierade symtom. När smärtan är som värst måste den ha minst två av följande karakteristika:

- Smärtan är pulserande till sin natur.
- Smärtan är ensidig eller allvarligare på den ena sidan än på den andra.
- Smärtan förvärras av rörelser eller fysisk aktivitet.
- Smärtan är av måttlig eller svår intensitet [4].

Dessutom förekommer åtminstone en av följande kombinationer av associerade symtom vid migrän utan aura: ljus- och ljudkänslighet, illamående eller kräkningar. Ensidig pulserande huvudvärk uppfyller smärtekriterierna, men också bilateralt tryckande huvudvärk uppfyller kriterierna om den är av måttlig eller svår intensitet och om den förvärras av fysisk aktivitet. När det gäller migränassocierade symtom kan en patient som inte lider av illamående eller kräkningar men som är känslig för ljus och ljud uppfylla kriterierna.

Den typiska auran vid migränanfall kännetecknas av fokala neurologiska tecken. Dessa föregår i regel migränhuvudvärken men kan också pågå under huvudvärken eller uppträda i frånvaro av huvudvärk. Typiskt för aurasymtom är att de utvecklas successivt under minst 5 minuter och att de varar högst 60 minuter. Visuella aura är överlagset vanligast, och typiska visuella aurafenomen är identiskt lokaliserade i höger och vänster ögas synfält. De uppträder ofta som en hemianopsi som expanderar i form av en halvmåne med en ljus, trasig kant som blixtrar. Skotom, fotopsi eller fosfener och andra vi-



Figur 1. Immunhistokemi som visar förekomst av nervfibrer som innehåller kalcitoninrelaterad peptid (CGRP) i hjärnans blodkärl.

suella manifestationer kan förekomma. Sensoriska symtom förekommer hos cirka en tredjedel av patienter som har migrän med aura. Typiska sensoriska aurafenomen består av domningar (negativa symtom) och stickningar eller parestesier (positiva symtom). Fördelningen är ofta kiro-oral (det vill säga lokaliserad till ena handen och ena ansiktshalvan/tungan). Andra typer av aura är mindre vanliga och kräver en noggrann neurologisk bedömning före diagnos.

Patofysiologi vid migrän

Migrän kan i nuläget bäst förstås som en primär sjukdom i hjärnan med perifera konsekvenser. Det finns rikliga bevis för att migrän är en familjär sjukdom med genetisk grund. Det finns två hypoteser kring patofysiologin vid migrän, varav den ena inte utesluter den andra [5].

Den första hypotesen är att migrän kan bero på en dysfunktion inom de områden i hjärnstammen som är inblandade i modulering av smärta, sensorisk bearbetning och kraniovasikulära uppåtstigande nerver som kontrollerar trigeminocervikal nociceptiva funktioner. Enligt detta synsätt är smärtan en kombination av förändrad perception av stimuli (på grund av perifer eller central sensitisering) och aktivering av en framåtriktad, neurovaskulär, kärlvidgande mekanism i första grenen av trigeminusnerven, så kallad trigeminovaskulär aktivering. Hjärnstammens aktivering ger upphov till ett pro-nociceptivt tillstånd som även kan resultera i underskott i den autonoma vaskulära kontrollen.

Den andra hypotesen är att det sprids en depolarisering av kortikal aktivitet (cortical spreading depression, CSD) och att detta är den första neurologiska händelsen i samband med ett migränanfall. CSD kan förklara migränauran och skulle kunna orsaka ytterligare aktivering av trigeminovaskulära afferenta nerver, vilket kan sluta med att det uppstår en lokal inflammation i extra-cefala (dura mater) blodkärl. CSD är en elektrisk våg som följs av intensiv kärlsammandragning, vilket kan kopplas till ischemiska konsekvenser i hjärnan i sam-

■ sammanfat tat

Kalcitoninrelaterad peptid, CGRP, har en nyckelroll vid primära huvudvärkssjukdomar som migrän. **CGRP-receptorantagonister** är en ny klass av G-proteinkopplade receptorblockerare. **Olcegepant och telcagepant**

har lika god antimigrän effekt som triptaner, men med mindre biverkningar. **Data tyder på att** de kan ha längre verkans effekt och eventuellt hjälpa även patienter som inte svarar på triptaner.

band med migränanfall. Oberoende av den exakta platsen för migränanfallets inledning finns det neurologiska händelser som är ganska specifika för migrän (CSD och aktivering av trigeminala systemet) och andra som är mer ospecifika, som dysmodulation i nervbanor som svarar för bearbetning av smärta och vasculära konsekvenser.

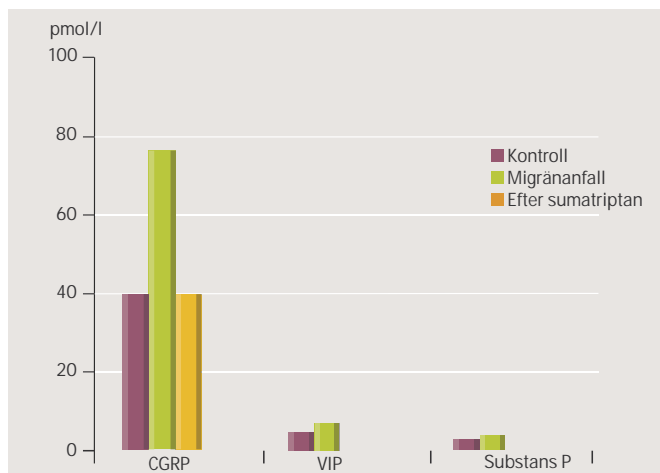
Kalcitoningenerelaterad peptid

Kalcitoningenerelaterad peptid (CGRP) är en 37 aminosyror lång neuropeptid som identifierades i den intrakraniella cirkulationen för mer än två decennier sedan [6]. Man fann tidigt att kalcitoningenen oövat kodade för två olika mRNA, antingen calcitonin-mRNA eller α -CGRP-mRNA beroende på anatomisk lokalisation. Medan genprodukten calcitonin dominerar i sköldkörteln är α -CGRP den dominerande produkten i nervsystemet. Även en andra CGRP-gen har upptäckts. Denna gen kodar för β -CGRP och uttrycks främst i tarmsystemets sensoriska nerver. De två formerna α - och β -CGRP avviker från varandra med tre aminosyror men har samma effekt på kärlsystemet. CGRP kan utöva sina effekter genom flera olika receptorer, inklusive CGRP-receptorn, calcitoninreceptorn samt amylin- och adrenomedullinreceptorerna. Dessa receptorer är strukturellt mycket närstående. CGRP-receptorn består av två komponenter: CLR (calcitonin receptor-like receptor) och RAMP1 (receptor activity modifying protein 1), som båda kopplar till RCP (receptor component protein) [7, 8].

Lokalisation av CGRP

CGRP uttrycks allmänt i både centrala och perifera nervsystemet. Celler som innehåller CGRP har hittats i ett antal områden i CNS: hypotalamus, hippocampus, ventromediala kärnan i talamus, periventriculära grå substansen och mittjärnan (mesencefalon). Man har konstaterat att peptidgerga fibrer som innehåller CGRP innerverar främre hypofysen, men även lillhjärnan och främre olivkomplexet, vilket antyder att de kan ha en viktig modulatorisk roll [9].

I det perifera nervsystemet finner man CGRP både i omyeliniserade C-fibrer och i tunt myeliniserade A δ -fibrer. Dessa innerverar alla organ i kroppen inklusive epidermis, svettkörtlar, muskler, luftvägar och tarmar. Dessutom har CGRP-innehållande vagala nervtrådar identifierats [10]. Det är även känt att CGRP kan modulera neuromuskulär funktion, delta i luft-



Figur 2. Vid akuta migränanfall steg nivån av CGRP i blod från vena jugularis externa. Två timmar efter behandling med sumatriptan var smärtan borta, samtidigt som nivån av CGRP återgått till samma som före migränanfallet. Nivåerna av vasoaktiv intestinal peptid (VIP) och substans P förändrades dock inte nämnvärt.

TABELL 1. Neuropeptidnivåer i vena jugularis externa i samband med akuta attacker av primär huvudvärkssjukdom, i samtliga fall associerade med smärta och stegrade nivåer av CGRP. Vid Hortons huvudvärk och vid kronisk paroxysmal huvudvärk ses även ökad frisättning av vasoaktiv intestinal peptid (VIP), som korrelerar med ensidig ansiktsrodnad, kärl dilatation i ögat, nästäppa och ökad sekretion från näsan.

	VIP	Substans P	CGRP
Migrän utan aura	±0	±0	↑
Migrän med aura	±0	±0	↑
Trigeminusneuralgi	±0	±0	↑
Hortons huvudvärk	↑	±0	↑
Kronisk paroxysmal huvudvärk	↑	±0	↑

vägarnas reaktivitet för olika irriterande ämnen och även påverka tarmmotiliteten.

Den mest kända effekten av CGRP är dess påverkan på kärlbädden. Den är en av de mest potenta kärlvidgande endogena substanserna, speciellt vad gäller artärer och arterioler. Nästan alla kärlbäddar innerveras av CGRP-innehållande nervfibrer. De intrakraniella blodkärlen innerveras av sensoriska fibrer av typerna C och A δ . Dessa har sitt ursprung i trigeminusgangliet och innehåller CGRP (Figur 1). Centralt projicerar de sig till trigeminuskärnan (TNC) och till motsvarande områden i C1–3-nivåerna [11]. Injektion av biotinylerat dextranamin (BDA) i ventrolateral dorsalthornet (C1–2, lamina I–II) har visat att dessa fibrer projicerar sig till flera kärnor i pons och i mitthjärnan, inklusive den periakveduktala grå substansen [12].

Tidigt fann vi att de intrakraniella blodkärlen är innerverade med CGRP-innehållande sensoriska nerver via trigeminusgangliets första gren. Nyare studier har visat att uppemot 50 procent av dessa neuron innehåller CGRP [13]. Nervfibrerna som innehåller CGRP som signalmolekyl går till hjärnans kärl och till kärl i dura mater [14]. Då trigeminusgangliet är bipolärt går dess huvudstam (trigeminusnerven) till hjärnstammen och kopplar sig på så sätt till CNS [15, 16]. En serie studier på människa där vi analyserat neuropeptidinnehållet i jugularisvenen i samband med akuta anfall av migrän visar att endast CGRP-frisättningen ökade [11] (Tabell I). Den ökade frisättningen korrelerade med intensiteten i huvudvärken [17, 18] och påverkades av behandling med triptaner (Figur 2). Dessa fynd har bekräftats av andra [6] och resulterat i att flera läkemedelsbolag (oberoende av varandra) försökt skapa CGRP-receptorblockerare, vilket dock inte varit lätt då CGRP-receptorn visat sig ha flera unika egenskaper.

CGRP-receptorantagonister

Två CGRP-receptorantagonister har visats ha klinisk effekt vid akut migränbehandling. Olcegepant (BIBN4096BS) är en mycket potent CGRP-receptorantagonist. Den har ett K_i på 14 pmol/l. I en fas 2-studie har denna blockerare vid intravenös administration visat sig vara effektiv vid behandling av akuta migränanfall [19].

Telcagepant (MK-0974) är en CGRP-receptorantagonist som kan tas peroralt och som för närvarande befinner sig i sen klinisk testning för behandling av akut migrän [20]. Kliniska studier har visat att telcagepant bryter migränsmärta och minskar illamående samt ljud- och ljuskänslighet. Liksom olcegepant är telcagepant en mycket selektiv CGRP-receptorantagonist och har ett K_i på 0,77 nmol/l. I fas 2b- och 3-studier har den visats vara effektiv i doserna 150 och 300 mg [21–23]. Telcagepant är ett substrat för PGP (ett enzymssystem som finns i hjärnans blodkärl och som förhindrar passage av vissa molekyl-

TABELL II. Andelen personer (procent) som blev smärtfria respektive upplevde smärtlindring inom 2 timmar. Summering av tre studier [22, 23, 31].

	Smärtfri inom 2 timmar	Smärtlindring inom 2 timmar
Telcagepant 150 mg	17,2–23,2	49,8–58,6
Telcagepant 300 mg	23,8–26,9	55,0–56,7
Placebo	9,6–10,7	27,7–33,4

ler), vilket gör att dess möjlighet att passera blod–hjärnbarriären begränsas till ungefär 1,3 till 1,6 procent. Därmed skulle en klinisk koncentration efter oral administration av 150 mg och 300 mg kunna översättas till en systemisk koncentration som är långt över telcagepantens K_i för att blockera CGRP-receptorer. Detta baseras på experiment som utförts på apa. Den potentiella koncentrationen i cerebrospinalvätskan (CSF) för telcagepant uppskattas vid klinisk dosering till mellan ≈ 36 nmol/l och 75 nmol/l [24], vilket ligger över K_i (0,77 nmol/l) och koncentrationen för 50 procents hämning av effekten (IC_{50}) (2,2 nmol/l) för telcagepant. Dessa data visar således att telcagepant kan behöva passera blod–hjärnbarriären till CNS för att nå sitt mål och uppnå akut effekt vid migrän. Uppgifterna måste dock tolkas med försiktighet, eftersom CSF-nivåer inte kan likställas med koncentrationen på receptorn. Resultaten tyder på att engagemang av centrala CGRP-receptorer kan krävas för att uppnå maximal antimigräneffekt. Framtida studier med PET (positronemissionstomografi) kan ytterligare belysa den roll som central CGRP-receptoraktivering kan spela vid akut migränanfall.

Kliniska studier med CGRP-receptorantagonister

I en »proof of concept-studie« av intravenöst administrerat olcegepant fann man att olcegepant hade effekt på akut migränsmärta och migränassocierade symtom samt att den tolererades väl, utan kardiovaskulära eller CNS-relaterade bieffekter [19]. Resultaten med olcegepant är uppmuntrande, men eftersom migränbehandling i första hand sker i öppen vård är det viktigt att utveckla CGRP-receptorantagonister som kan tas peroralt eller på ett sätt som inte kräver att patienten själv måste injicera preparatet.

Telcagepant är den första perorala CGRP-receptorantagonisten. Den befinner sig för närvarande i sen fas 3-prövning för behandling av akut migrän. Det är en potent selektiv antagonist mot mänskliga CGRP-receptorer. Den har visat sig ha en >1500 gånger lägre affinitet för CGRP-receptorn hos hund och rätta, vilket fastställts genom ligandbindningsstudier [25]. Telcagepant blockerar kraftigt α -CGRP-stimulerat cAMP-svar i mänskliga CGRP-receptorer som uttryckts i HEK293-celler med en IC_{50} på $2,2 \pm 0,29$ nmol/l. Den obundna fraktionen var 4,1 procent i human plasma. I den mänskliga hjärnan och i mellersta meningeala artären har telcagepant visats ha en dissociationskonstant (pA_2 -värde) på 8,83 respektive 8,03 (cirka 1 och 10 nmol/l) för att blockera α -CGRP-inducerad vasodilatation [14]. Värdet är något lägre i humana hjärtskärl [26].

Kliniska studier visar att telcagepant absorberas snabbt, med en tid till maximal plasmakoncentration (T_{max}) på cirka 1,5 timmar. Den terminala halveringstiden är cirka 6 timmar. Maximal plasmakoncentration (C_{max}) och maximal yta under kurvan ($AUC_{0-\infty}$) nåddes med dosen 300 mg och var ungefär $4 \mu\text{mol/l}$ (SD, $2 \mu\text{mol/l}$) respektive $13 \mu\text{mol/l} \times \text{h}$ (SD, $6,4 \mu\text{mol/l} \times \text{h}$). Det fanns inga kliniskt betydelsefulla farmakokinetiska skillnader som berodde på ålder eller kön (i enkel

TABELL III. Andelen (procent) smärtfria personer under 24 respektive 48 timmar. Summering av tre studier [22, 23, 31].

	Smärtfri under 24 timmar	Smärtfri under 48 timmar
Telcagepant 150 mg	10,7–16,4	7,7–13,5
Telcagepant 300 mg	17,3–20,2	15,7–18,4
Placebo	5,0–7,2	4,1–6,2

TABELL IV. Andelen (procent) rapporterade biverkningar vid behandling med telcagepant 150 respektive 300 mg och för placebo. Summering av tre studier [22, 23, 31].

	150 mg	300 mg	Placebo
Muntorrhet	5	5,5	4,5
Trötthet	4,5	4	3,5
Ostadighet/yrsel	3	5	4,5
Illamående	3,5	5	5
Kräkning	<1	2	2
Parestesier	1	2	2
Epigastralgi	1	3	2

eller upprepad dosering och i tolerans). Telcagepant uppvisar liknande farmakokinetik både under och mellan migränattacker. Man noterade inga konsekvent kliniskt relevanta effekter på EKG-parametrar, blodtryck eller hjärtfrekvens vid administration av enstaka eller upprepade doser [24]. Dessutom visades att telcagepant ensamt inte ökade blodtrycket (MAP), däremot resulterade samtidig administration av telcagepant med sumatriptan i förhöjt blodtryck på samma nivå som efter administration av sumatriptan ensamt till migränpatienter under ett anfallsfritt intervall [27].

Effekten av telcagepant vid behandling av akut migrän testades i en fas 2b-pilotstudie, där doser från 25 till 600 mg undersöktes. Telcagepantdoser från 300 mg till 600 mg har visats vara effektiva vid behandling av akut migrän och migränassocierade symtom. Telcagepant tolererades väl av patienterna i denna studie. Biverkningar sågs i ungefär samma antal och med ungefär samma profil som i gruppen som fick placebo. Effekten av och säkerhetsprofilen för telcagepant har bekräftats i ytterligare tre stora fas 3-prövningar avseende akut migrän (totalt 3293 patienter) [21–23]. Dessa tre studier visar att både telcagepant 300 mg kapsel/280 mg tablett och 150 mg kapsel/140 mg tablett är effektiva vid behandling av migränsmärta (300 mg och 150 mg kapslar är bioekvivalenta med 280 mg respektive 140 mg tabletter). Smärtfrihet och smärtlindring uppnåddes efter 2 timmar (Tabell II), och smärtfriheten bibehölls i 2–24 respektive 2–48 timmar (Tabell III). Effekt noterades även på migränassocierade symtom (fotofobi, fonofobi och illamående).

I en nyligen redovisad studie visas att telcagepant 140 mg och 280 mg vid behandling av migränsmärta har konsistent effekt över 4 attacker (mätt som andelen patienter som blev smärtfria eller upplevde smärtlindring efter 2 timmar vid minst 3 av 4 attacker) [28]. Dessa studier bekräftar också att telcagepant i allmänhet tolereras väl, med ungefär samma frekvens av biverkningar som för placebo (Tabell IV). Telcagepant verkar i en jämförelse ha färre av de bieffekter som vanligen förknippas med triptaner: asteni, obehag i bröstet, trötthet, myalgi, yrsel, parestesier och trångghetskänsla i halssenen. En säkerhetsstudie där 640 patienter fick använda telcagepant vid akuta migränattacker i upp till 18 månader visar att telcagepant var effektivt och väl tolererat vid långvarig intermittent behandling. I en fas 2-studie av telcagepant som

migränprofylax behandlades en grupp patienter två gånger dagligen med telcagepant i hög dos. Efter mer än två veckors behandling uppvisade vissa patienter förhöjda transaminaser. Patienterna i denna studie exponerades för telcagepant i mycket högre grad än vid akut migrän på grund av läkemedelsackumulering. Man har inte observerat någon levertoxicitet vid akut behandling av migränattacker med enstaka doser telcagepant. För detaljer, se nyligen genomförda översikter om telcagepant, där även ännu inte publicerade data presenteras [29, 30].

Även om andelen patienter som svarade på telcagepant i fas 3-studierna var i paritet med den man ser vid triptanbehandling har en subgruppsanalys visat att det inte nödvändigtvis

är samma individer som svarat på telcagepant och triptaner. Många patienter som inte rapporterat goda svar på triptaner tycks ha fått effekt av telcagepant.

Sammanfattningsvis tycks kraniell smärta involvera CGRP. Genom att CGRP-nivåerna ökar i samband med migränanfall uppfattas denna neuropeptid som en molekyl av centralt intresse för migränbehandlingen. Detta stöds av de kliniska försök som gjorts med de nyligen utvecklade CGRP-receptorantagonisterna. Dessa har visats ha en god klinisk effekt, vilket tyder på att CGRP har en nyckelroll i patofysiologin vid migrän.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Bigal ME, Lipton RB. Overuse of acute migraine medications and migraine chronification. *Curr Pain Headache Rep.* 2009;13:301-7.
2. Andlin-Sobocki P, Jönsson B, Wittchen HU, Olesen J. Cost of disorders of the brain in Europe. *Eur J Neurol.* 2005;12 Suppl 1:1-27.
3. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders: 2nd edition. *Cephalalgia.* 2004;24 Suppl 1:9-160.
4. Goadsby PJ. Recent advances in understanding migraine mechanisms, molecules and therapeutics. *Trends Mol Med.* 2007;13:39-44.
5. Edvinsson L. Blockade of CGRP receptors in the intracranial vasculature: a new target in the treatment of headache. *Cephalalgia.* 2004;24:611-22.
6. McLatchie LM, Fraser NJ, Main MJ, Wise A, Brown J, Thompson N, et al. RAMPs regulate the transport and ligand specificity of the calcitonin-receptor-like receptor. *Nature.* 1998;393:333-9.
7. Hay DL, Poyner DR, Quirion R. International Union of Pharmacology. LXIX. Status of the calcitonin gene-related peptide subtype 2 receptor. *Pharmacol Rev.* 2008;60:143-5.
8. Ho TW, Edvinsson L, Goadsby PJ. CGRP and its receptors provide new insights into migraine pathophysiology. *Nat Rev Neurol.* 2010;6:573-82.
9. Eftekhari S, Salvatore CA, Calamari A, Kane SA, Tajti J, Edvinsson L. Differential distribution of calcitonin gene-related peptide and its receptor components in the human trigeminal ganglion. *Neuroscience.* 2010;169:683-96.
10. Edvinsson L, Chan KY, Eftekhari S, Nilsson E, de Vries R, Danser AHJ, et al. Characterization of the CGRP receptor antagonist telcagepant in human isolated cerebral and meningeal arteries. *Cephalalgia.* 2010;30:1233-40.
11. Olesen J, Diener HC, Husstedt IW, Goadsby PJ, Hall D, Meier U, 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.
12. Ho TW, Connor K, Dahlöf C, Loeys T, Jones C, Giezek H, et al. Assessment of the long term safety and tolerability of telcagepant for the intermittent treatment of acute migraine: a double-blind, active-controlled study. *Cephalalgia.* 2009;29 Suppl 1:12.
13. Ho TW, Ferrari MD, Dodick DW, Galet V, Kost J, Fan X, 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.
14. Ho TW, Mannix LK, Fan X, As-said C, Furtek C, Jones CJ, et al. Randomized controlled trial of an oral CGRP receptor antagonist, MK-0974, in acute treatment of migraine. *Neurology.* 2008;70:1304-12.
15. Han TH, Blanchard R, Palcza J, De Lepeleire I, Laethem T, Martucci A, et al. The pharmacokinetics, safety, and tolerability of telcagepant, a novel calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor antagonist, in healthy subjects and migraineurs. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;85 Suppl 1: S39-40.
16. Chan K, Edvinsson L, Eftekhari S, Kimblad PO, Kane S, Lynch J, et al. Characterization of the CGRP receptor antagonist telcagepant (MK-0974) in human isolated coronary arteries. *J Pharmacol Exp Ther.* 2010;334:746-52.
17. de Hoon J, MacLeod C, Palcza J, Behm M, Depré M, De Lepeleire I, et al. Lack of significant pharmacodynamic interaction between telcagepant 600 mg and sumatriptan 100 mg. *Cephalalgia.* 2009;29:1349.
18. Ho AP, Dahlöf CGH, Silberstein SD, Saper JR, Ashina M, Kost JT, et al. Randomized, controlled trial of telcagepant over four migraine attacks. *Cephalalgia.* 2010;30:1443-57.
19. Edvinsson L, Ho TW. CGRP receptor antagonism and migraine. *Neurotherapeutics.* 2010;7:164-75.
20. Edvinsson L, Linde M. New drugs in migraine treatment and prophylaxis: telcagepant and topiramate. *Lancet.* 2010;376:645-55.

Prenumerera på Läkartidningen!

Ring 08-790 33 41

Mejla pren@lakartidningen.se



Utmanande
saklig

Läkartidningen