

頭痛電子報 第197期

發行人：台灣頭痛學會

發刊日期：民國 110年 05月

【本期內容】Gepants應用於偏頭痛治療之經驗分析 (real world experience)

美國Mayo Clinic神經內科主治醫師/助理教授 蔣佳君醫師 P2

各位會員大家好:

台灣本土 COVID-19 的疫情猝然爆發，各位醫界夥伴想必正經歷相當大的挑戰與衝擊。在去年 12 月份的電子報中，我們也介紹了 COVID-19 對頭痛的影響，有興趣的夥伴可以參閱。

在今年台灣神經界的盛事 AOCN2021 中，頭痛大師美國梅約醫學中心的 Prof. Doddick 介紹了最火紅的 CGRP monoclonal antibody 應用於偏頭痛的治療，非常精彩。本期電子報我們邀請到 Doddick 的高徒蔣佳君醫師介紹 CGRP-targeted treatment 的另一部：CGRP 受體阻斷劑 (small molecule CGRP receptor antagonist) 的治療經驗。此類藥物在台灣尚未上市，但是從國際上的使用經驗來看，這類藥物無論在急性治療或預防上，將來都將佔有相當的地位，尤其是在那些傳統上非常難治療的病患。

蔣醫師在陽明大學醫學系畢業後，在美國梅約醫學中心接受紮實的神經科訓練，也在頭痛和腦血管等次專科領域有精彩的表現。目前是 Mayo Clinic 神經科的助理教授。很高興她能夠與大家能夠分享這類藥物在 real-world 的實際表現!

最後還是祝各位夥伴平安健康，疫情能早日獲得控制!

電子報主編：台北榮總 梁仁峯醫師

秘書處報告：

*110年5月10日至6月20日第一屆【台灣頭痛學會全國繪畫比賽】開跑！為提升國人對偏頭痛的認識與關懷，無論您是否有偏頭痛，都歡迎您拾起畫筆為偏頭痛病友打氣。參賽辦法詳見 P5 或學會官網 (<https://taiwanheadache.org.tw/>)。

*夏季南區頭痛讀書會，因疫情延後舉辦，確切日期容後通知。

*學會聯絡信箱將變更為 headache.tw@gmail.com，請各位會員將信箱新增至安全名單，避免信件被歸類到垃圾郵件。

*學會正式啟用新學會網站 (<https://taiwanheadache.org.tw/>) · 未來學會所有活動與更新 · 將會同步至官網 · 歡迎大家多多利用 · 煩請各位撥空測試是否可以正常登入 (帳號：入會時留給學會的信箱；密碼：身分證字號) · 並更新您的個人基本資料 · 本次網站更新 · 增列了會員限定功能 · 以下內容將限定會員身分才能下載使用：

- 1、頭痛治療準則：預定今明兩年更新偏頭痛治療準則。
- 2、最新頭痛醫學進展：每月重要研究 highlight · 方便各位會員快速充實新知。
- 3、演講摘要：學會各場研討會之電子講義。
- 4、繼續教育：頭痛醫學與臨床診治之教學影音 · 方便各位會員溫故知新。

Gepants 應用於偏頭痛治療之經驗分析(real world experience)

美國 Mayo Clinic 神經內科主治醫師/助理教授 蔣佳君醫師

Gepants 屬於小分子 CGRP 受體阻斷劑 (small molecule CGRP receptor antagonist) · 是這兩年美國開始使用的偏頭痛新藥 · 目前美國市面上已經有在使用的有兩種 -ubrogepant (Ubrelvy) 和 rimegepant (Nurtec) · 兩藥分別於 2019 年 12 月以及 2020 年 2 月獲得美國食品藥物管理局 FDA 的許可 · 用於偏頭痛的急性治療 · 另外 · rimegepant 做為頭痛預防性用藥的研究已經於今年年初發表¹ · 顯示當病人若每兩天服用一劑 (一個月 15 劑) 可以減少偏頭痛發作的頻率 · 此外 · 今年美國神經學學會上也發表了 Atogepant 口服藥每天服用在第三期臨床試驗證實可以有效減少偏頭痛頻率 · 可作為偏頭痛預防性用藥 · 而 Zavegepant 鼻噴劑也被證實可以作為有效的偏頭痛急性用藥 · 我們預期更多偏頭痛藥物在不久的將來上市 · 以提供病人更多藥物的選擇。

Ubrogapant (Ubrelvy) 是口服錠劑 · 而 Rimegepant (Nurtec)是舌下錠 (oral disintegrating tablet) · 兩種藥在服用後約 1.5 小時可以達到最高血清濃度 · 而兩藥的半衰期則分別為 5-7 小時(Ubrogapant)與 11 小時(Rimegepant) · 兩藥都是透過肝臟 CYP3A4 代謝 · 因此 · 假如病人同時有在服用會影響 CYP3A4 的藥物 · 則必須要調整劑量² ·

Ubrogapant 是第一個被 FDA 核准的 Gepants · 筆者有實際針對 Mayo Clinic 頭痛中心的病人進行 Real-world 病人經驗的研究分析³ · 因此 · 接下來的討論已 ubrogapant 為主 ·

ACHIEVE-1 和 ACHIEVE-2 是兩個大型雙盲隨機對照 (double-blind, randomized-controlled trials) · 89-99 個醫學中心參與的第三期臨床試驗^{4,5}。這兩個大型研究證實了 ubrogepant 作為頭痛急性用藥的效用與安全性。ACHIEVE-1 中病人被隨機分到 50mg, 100 mg, placebo 三組 · ACHIEVE-2 則是 25mg, 50mg and placebo 三組。兩組臨床實驗顯示 25mg, 50mg, 100mg 均可以在服藥兩個小時內讓約 20% 的病人達到完全的頭痛緩解 (freedom from pain at 2 hours; primary endpoint) · 並且和安慰劑有達到顯著差異。另一個 co-primary endpoint, 服藥兩個小時內完全緩解最惱人的頭痛相關症狀 (absence of the most bothersome migraine-associated symptom at 2 hours) · 例如畏光畏吵噁心嘔吐 · 除了 25 mg 之外 · 大約 38% 服用 50mg 和 100mg 的病人有達到這個 co-primary endpoint 並且跟安慰劑有顯著差異 · 因此 · 50mg 和 100mg 是被 FDA 核可 · 現在臨床上使用的劑量。

雖然 ACHIEVE-1 和 ACHIEVE-2 的設計嚴謹 · 但是難免有些 limitation。這兩個第三期臨床試驗收的是 18-75 歲的病人 · 至少有一年偏頭痛病史 · 頭痛 50 歲前就發作 · 並且偏頭痛發作的頻率在每個月兩次到八次之間。慢性偏頭痛(chronic migraine)的患者 · 同時有在使用 CGRP 單株抗體 (CGRP monoclonal antibodies) 作為頭痛預防用藥的病人 · 有中重度心血管疾病的患者 · 以及肝功能異常者都被排除而無法參與臨床試驗。然而 · 這些被 Phase 3 trials 排除的病人大多都是我們在頭痛門診會遇到的病人 · 因此 · 新藥實際臨床經驗分析倍顯重要。

筆者去年在 ubrogepant 開始可以在 Mayo Clinic 使用的時候就著手進行 real-world patient experience 研究³ · 我們設計了一份標準問卷 · 追蹤有被開此藥的病人 · 在開藥之後的兩三個月以電話或者電子病歷系統的訊息溝通平台 (portal message) 請病人填寫問卷回報新藥的使用狀況。我們總共收集了 106 份問卷。在這群病人中 · 86.6% 的病人有 chronic migraine · 77.5% 病人之前有試過至少兩種不同的 triptan。這群病人平均試過七種頭痛預防性用藥跟五種頭痛急性用藥 · 可以說是跟 Phase 3 trials 非常不一樣的病人群。即便如此 · 仍然有 19.0% 的病人報告說在他們使用 ubrogepant 的經驗中 · $\geq 75\%$ 的時候 ubrogepant 可以有效地在兩小時內讓頭完全不痛(freedom from pain at 2 hours)。此外 · 有 38.9% 的病人報告說在 $\geq 75\%$ 次用 Ubrogepant 治療頭痛的時候 · ubrogepant 可以在兩小時內提供疼痛緩解(pain relief) · 證實了 Ubrogepant 在 real-world 情境下 · 對於藥物比較 refractory 的病人中 · 仍然是很有效的。除此之外 · 由於 ACHIEVE-1 and ACHIEVE-2 要求病人在頭痛中度或是嚴重的程度的時候才用藥 · 而我們的 real-world study 則沒有限制 · 56 位病人說他們在頭痛輕微的時候服藥 · 結果 41% 的病人報告說當頭痛還輕微 · $\geq 75\%$ 的時候 Ubrogepant 可以有效地在兩小時內讓頭完全不痛(freedom from pain at 2 hours)。在我們這 106

位病人中，31.1%g 的病人說他們對 urogepant 非常滿意，38.7%說稍微滿意，30.2%病人說對於 ubrogepant 完全不滿意。

至於 ubrogepant 的副作用，在第三期臨床試驗中最常見的副作用為噁心、疲憊、暈眩、嘴乾（0.6-4.1%）。我們的病人回報的副作用出現頻率比臨床試驗高，包含：疲憊 27.5%，嘴乾 7.5%，噁心嘔吐 6.6%，便秘 4.7%，暈眩 2.8%。此外，在這 106 位病人中，62/106 (58.5%) 病人在使用 Ubrogepant 的時候有同時使用 CGRP 單株抗體 monoclonal antibody 作為偏頭痛預防性用藥，例如 Emgality, Aimovig, Ajovy, Vyepti。由於 gepants 和 CGRP 單株抗體的作用標的相似，因此 gepants 與 CGRP 單株抗體同時使用的效果一直令人好奇。我們發現是否有使用 CGRP 單株抗體並沒有影響病人是 Ubrogepant Good Responder 的機率，也不影響副作用出現的機率。在我們的研究中，Good Responder 定義為至少在使用 ubrogepant 治療的頭痛中，≥ 75%次服用 ubrogepant 兩小時後頭痛程度有減輕 (pain relief)。

我們也分析了可以預測病人是 Ubrogepant Good responder 的因素，包含 migraine with aura (相較於 migraine without aura)，頭痛頻率比較低者，之前嘗試過的頭痛急性和預防性用藥少於五種，之前對於 Botox 和 CGRP 單株抗體反應良好者。

Gepant 是一個好用的治療偏頭痛藥物新選擇。目前仍需要更多長期追蹤的資料去研究是否有長期的服用，並且其使用在有很多高風險心臟管疾病病人的安全性。由於大部分的保險公司限制病人至少要試過兩或三種 triptans 才會同意給付 gepants，目前算是頭痛第二線的急性用藥⁶。期待更多長期追蹤的研究成果與更多其他不同的新藥的上市，將是病人與醫師的福音！

References

1. Croop R, Lipton RB, Kudrow D, Stock DA, Kamen L, Conway CM, et al. Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10268):51–60.
2. Chiang C-C, Schwedt TJ. Calcitonin gene-related peptide (CGRP)-targeted therapies as preventive and acute treatments for migraine—The monoclonal antibodies and gepants. *Prog Brain Res*. 2020;255:143–70.
3. Chiang C, Arca KN, Dunn RB, Girardo ME, Quillen JK, Dodick DW, et al. Real-world efficacy, tolerability, and safety of ubrogepant. *Headache*. 2021; 61(4):620-627
4. Lipton RB, Dodick DW, Ailani J, Lu K, Finnegan M, Szegedi A, et al. Effect of Ubrogepant vs Placebo on Pain and the Most Bothersome Associated Symptom in the Acute Treatment of Migraine: The ACHIEVE II Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322(19):1887.
5. Dodick DW, Lipton RB, Ailani J, Lu K, Finnegan M, Trugman JM, et al. Ubrogepant for the Treatment of Migraine. *New Engl J Medicine*. 2019;381(23):2230–41.
6. Chiang C-C, VanderPluym JH. Ubrogepant in the Acute Management of Migraine: A Narrative Review. *J Pain Res*. 2021;Volume 14:1185–92.

第一屆
台灣頭痛學會全國繪畫比賽

偏頭痛

投稿時間：2021/5/10至6/30止

老天，怎麼又偏頭痛了！



你知道嗎？

莫內、梵谷、畢卡索都為偏頭痛所苦。
讓我們拿起畫筆畫出偏頭痛，為全國
一百五十萬患者加油打氣！

活動宗旨：
提升國人對偏頭痛的認識與關懷

偏頭痛影響全球百分之十的人口。
據估計，台灣至少有150萬位偏頭痛患者，
但多數並未獲得正確診斷、有效治療。
偏頭痛發作時除了擾人的頭痛，還會會伴
隨噁心、嘔吐、畏光、怕吵等症狀。許多
人因此無法上班上課，甚至請假臥床。除
了個人生活品質下降，社會勞動力也因此
損失。然而，許多研究顯示，偏頭痛患者
深具藝術天份。歷史上許多知名畫家如莫

內、梵谷、畢卡索等都有偏頭痛。無論您
是否有偏頭痛，都歡迎您拿起畫筆為偏頭
痛病友打氣，傳遞關懷。

徵件主題：偏頭痛

可根據自身經驗或想像進行創作並在報
名表中說明創作理念。
例如：偏頭痛對身心生活工作學習等造
成的影響、頭痛時你會怎麼做...等皆為
可創作的方向。

徵件類別

限平面創作，勿黏貼任何立體物品於圖稿。

媒材應用

彩色筆、蠟筆、水彩、壓克力、油畫皆可。

作品規格

限八開圖畫紙(約39X27cm)或5號畫布。

參賽組別

國小組、國中組、高中組、大專/社會組。

報名方式

將『報名表』及『參賽作品』一同郵寄至
『台灣頭痛學會 秘書處』

獎勵方式

- 大專/社會組
第一名：10000元 第二名：8000元
第三名：5000元 佳作：1000元
- 高中組
第一名：8000元 第二名：5000元
第三名：3000元 佳作：1000元
- 國中組
第一名：8000元 第二名：5000元
第三名：3000元 佳作：1000元
- 國小組
第一名：8000元 第二名：5000元
第三名：3000元 佳作：1000元



掃描QRcode，瞭解更詳細的繪畫比賽資訊

更多頭痛資訊請上「台灣頭痛學會」網站

<https://taiwanheadache.org.tw/>

主辦單位 台灣頭痛學會

本電子報以電子郵件方式寄發內容包括台灣頭痛學會的會員通知事項,及頭痛相關文章。本園地公開, 竭誠歡迎所有頭痛相關醫學著述、病例討論、文獻推介、研討會講座等投稿, 稿酬從優。敬請不吝指教, 感謝您的支持!

聯絡人：秘書 何沛儒

會址：台北市北投區石牌路二段201號中正16樓神經內科160室

TEL：02-28712121轉 3248

FAX：02-28738696

E-mail：ths.lw@hotmail.com

學會網頁：<https://taiwanheadache.org.tw/>