

2023 AAN/AHS 年會新知： 遠距電刺激 (REN) 在防治 偏頭痛的角色進展



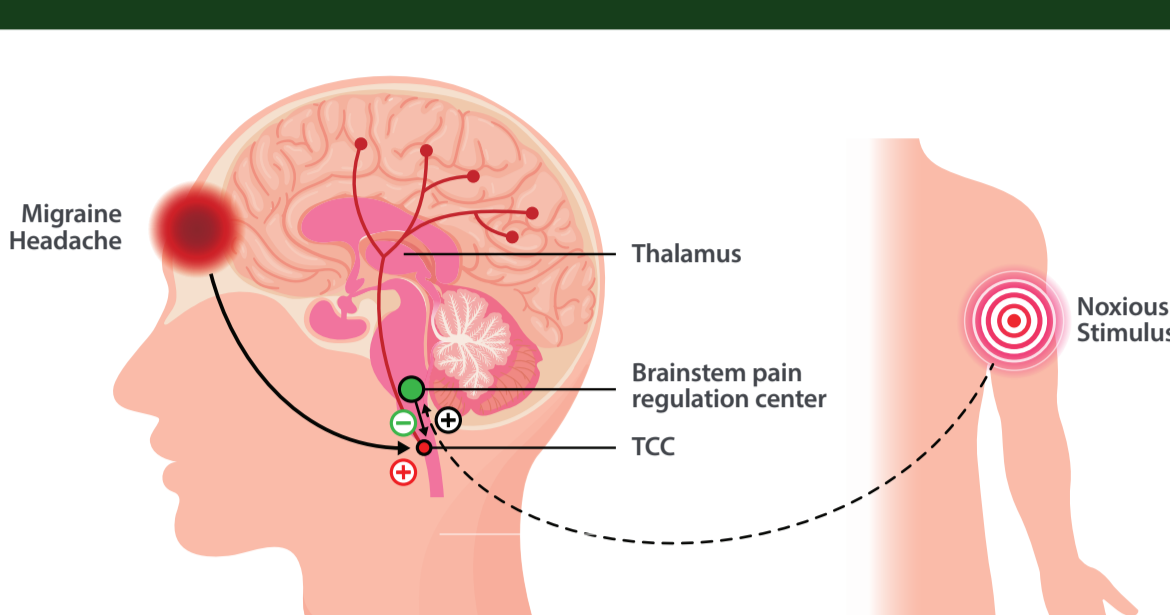
近年來偏頭痛的藥物治療方式有長足進展，尤其神經調節 (neuromodulation) 方式可以非侵入性的方式來調節神經活性，成為偏頭痛治療的輔助方式之一。其中，遠距電刺激 (remote electrical neuromodulation, REN) 是一種新的非侵入性神經調節方式，已於 2020 年獲得美國食品藥物管理署 (Food and Drug Administration) 核准用於治療急性偏頭痛，並在 2023 年 3 月獲得「預防性治療」偏頭痛的適應症。而今年 2023 American Academy of Neurology (AAN) 及 American Headache Society (AHS) 大會發表的相關資料中，也可進一步了解 REN 在預防偏頭痛之療效與目前的真實世界證據。

本文除簡單說明 REN 的作用機轉、揭示 REN 在預防偏頭痛的最新研究結果外，也將整理 REN 用於急性偏頭痛的真實世界證據，讓您快速掌握 REN 在防治偏頭痛的角色。

REN 透過電流刺激活化下行痛覺抑制路徑，達到改善偏頭痛的目的

REN 是一種透過電流刺激來調節神經的方式，與其他神經調節方式不同之處是其可配戴在上臂，刺激上臂的周邊神經以活化條件性疼痛調節 (conditioned pain modulation)。REN 的刺激是對稱、雙相的方形脈衝 (square pulse)，脈衝寬度為 400 μ s，調節頻率介於 100-120 Hz，最高輸出電流量為 40 mA¹。病人可自行調節刺激強度，讓刺激強度低於疼痛閾值，所以不會感到疼痛，但刺激訊號仍會經由上臂的 C 及 A δ 感覺神經纖維傳遞至腦幹，活化包括中腦導水管周圍灰質 (periaqueductal gray)、頭腹內側延髓 (rostral ventromedial medulla) 及網狀背側亞核 (subnucleus reticularis dorsalis) 在內的疼痛調節中樞，引發下行痛覺抑制路徑 (descending pain inhibitory pathway) 釋放出血清素 (serotonin) 及正腎上腺素 (noradrenalin)，藉此抑制三叉神經頸部複合神經核 (trigeminal cervical complex) 的疼痛訊息 (圖一)¹，達到改善偏頭痛的目的。

圖一、REN 訊號傳入腦幹中的疼痛調節中樞，活化下行痛覺抑制路徑，改善偏頭痛¹



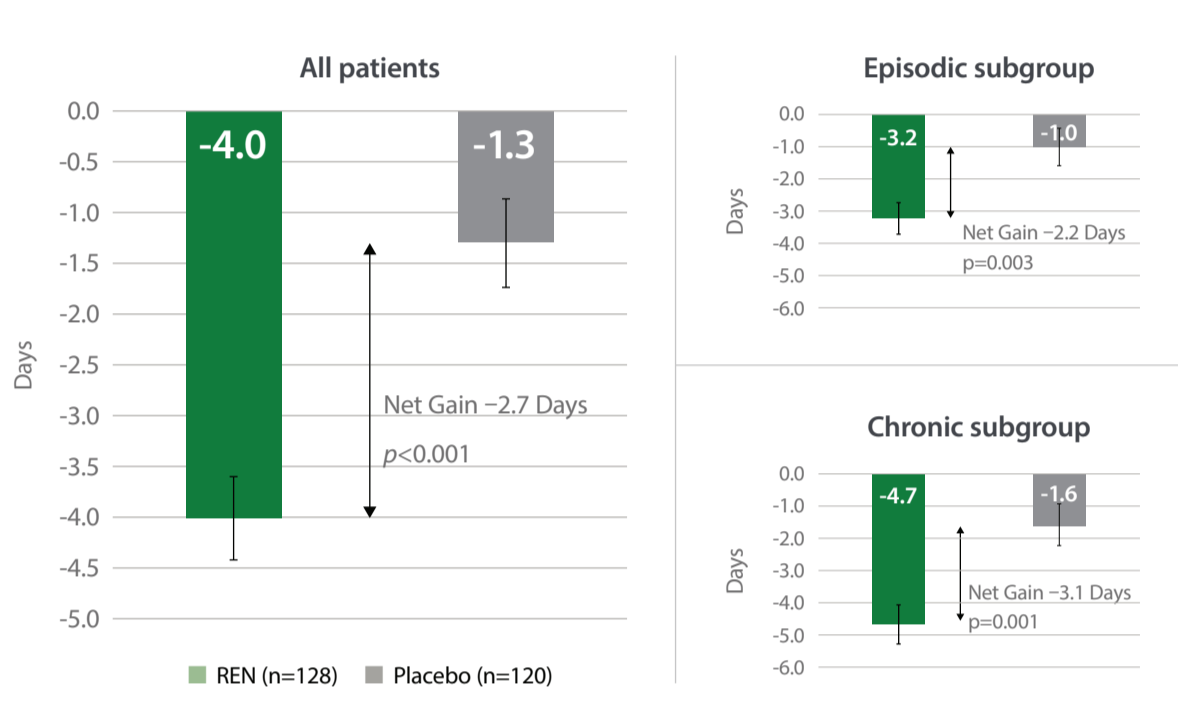
Adapted from Yarnitsky D, et al. *Headache*. 2019;59:1240-1252.¹
REN: remote electrical neuromodulation; TCC: trigeminal cervical complex.

REN 作為預防性治療，每月偏頭痛日數減少約 4 天

REN 除了用於治療急性偏頭痛外，是否也能作為預防性治療？Dr. Stewart Tepper 在 2023 AAN 年會發表的研究中回答了這個問題²。該研究收錄 248 名偏頭痛病人，平均年齡為 41.7 歲，女性佔 85.9%；陣發性 (episodic) 與慢性 (chronic) 偏頭痛病人分別佔 47.6% 及 52.4%。研究以 1:1 比例將病人隨機分為 REN 及安慰劑組，兩組均先觀察記錄 4 週作為基線期數據後，再給予 8 週的介入治療：每隔一天使用治療儀器 45 分鐘，所有病人都需記錄疼痛日記。主要評估指標為：比較治療最後 4 週與基線期的偏頭痛日數變化^{2,3}。

結果顯示，接受 REN 預防性治療的偏頭痛病人，偏頭痛日數減少 4 天 (從原本的 11.8 天降到 7.8 天)，安慰劑組則減少 1.3 天 (由 12 天降到 10.7 天)，兩組的淨減少天數差為 2.7 天 ($p < 0.001$) (圖二)。在次分析中，陣發性病人的 REN 組和安慰劑組減少日數分別為 3.2 天及 1.0 天 ($p = 0.003$)，慢性偏頭痛病人的減少日數分別為 4.7 天及 1.6 天 ($p = 0.001$)^{2,3}。

圖二、接受 REN 預防性治療後，病人每月偏頭痛日數變化³



Adapted from SJ Tepper, et al. *Headache*. 2023;63:377-389.³
REN: remote electrical neuromodulation.

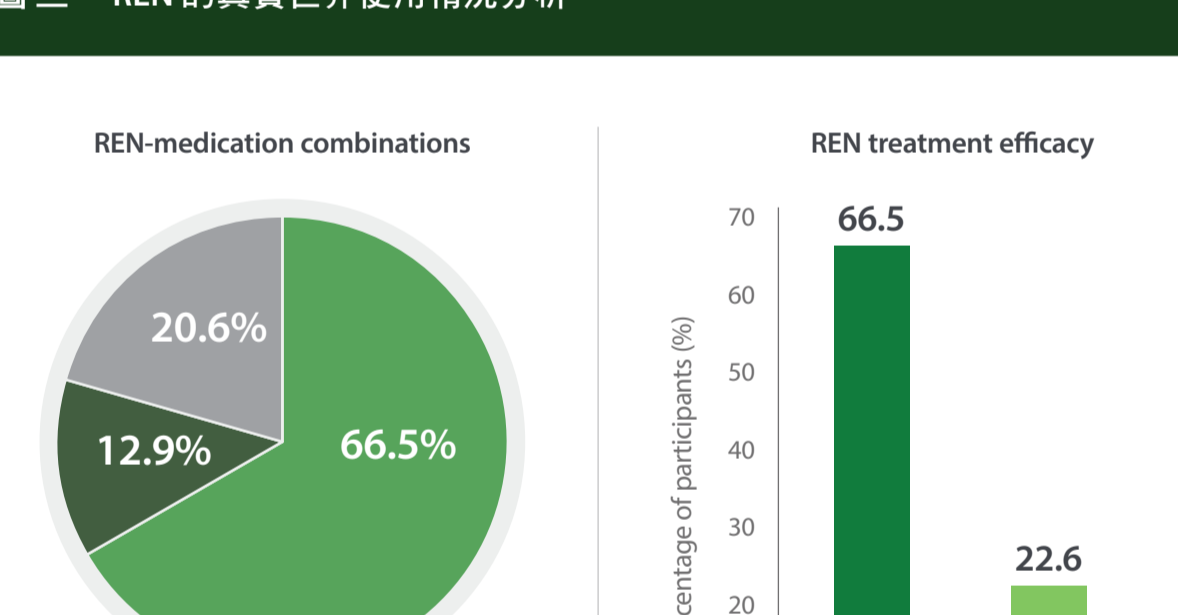
此研究中有約 40% 病人合併使用預防性藥物，兩組病人使用預防性藥物之比例並無差異。在未合併預防性藥物族群中，REN 與安慰劑組的偏頭痛日數變化分別為 -4.5 vs -1.5 天 ($p < 0.001$)；合併使用預防性藥物族群的偏頭痛日數變化則分別為 -3.5 vs -1.5 天 ($p = 0.032$)^{2,3}。安全性方面，兩組與儀器相關的副作用發生率分別為 0% 與 0.8%。REN 組中有兩起嚴重副作用，但均與儀器治療無關；安慰劑組無嚴重副作用，但有一病人發生纖維肌痛惡化³。

REN 作為偏頭痛急性治療的真實世界資料

除了臨床研究資料外，REN 的真實世界證據及安全性資料也是不可或缺的重要參考。2022 年時，Dr. Jessica Ailani 曾發表一篇 REN 用於治療急性偏頭痛的真實世界分析⁴，收集美國 2019 年 10 月到 2021 年 5 月共 23,151 次 REN 治療 (定義為須至少使用 REN 20 分鐘，REN 建議使用時間為 45 分鐘) 進行分析。結果發現，有 66.5% 的使用者為單獨使用 REN 治療，12.9% 合併使用非處方藥物，20.6% 合併使用處方藥物；療效方面，成功完成一半以上治療的病人有 66.5% 可達到疼痛緩解 (pain relief)，22.6% 達到完全止痛 (pain freedom) (圖三)。

此外，Dr. Nicolas P. Saikali 也在 2023 AHS 年會上發表另一 REN 的真實世界證據⁵，收集 2019 年 10 月到 2022 年 11 月共 3,725 名 REN 使用者的情況進行分析。結果顯示有 93.6% 使用者為單獨使用 REN 治療，僅 6.4% 使用者在 2 小時內合併 gepant 類藥物治療。療效方面，單獨使用 REN 治療者有 63.4% 可達到疼痛緩解；若將合併治療者納入計算，則有 67.2% 可達到疼痛緩解⁵。

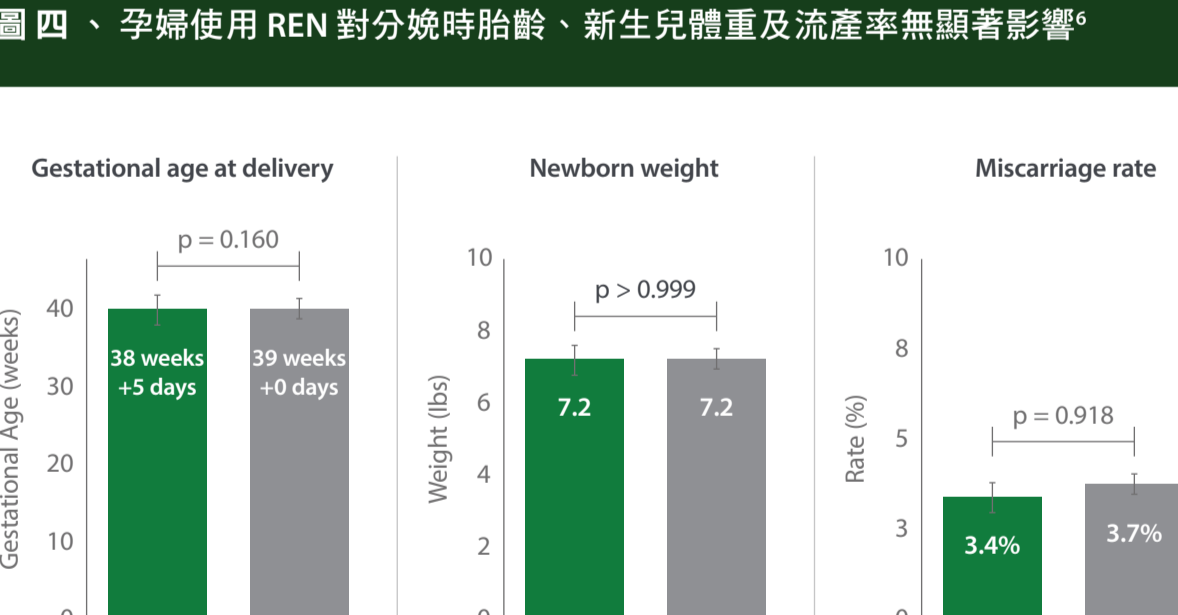
圖三、REN 的真實世界使用情況分析⁴



Modified from Ailani J, et al. *Front Pain Res (Lausanne)*. 2022;2:753736.⁴
REN: remote electrical neuromodulation; OTC: over-the-counter.

值得一提的是，孕婦可能是 REN 的潛力族群之一，但目前仍缺乏 REN 用於孕婦的安全性資料。為了補足這方面的證據，Dr. Addie Peretz 於 2023 年發表了關於 REN 用於孕婦的回溯性對照調查研究 (retrospective controlled survey-study)⁶。該研究以線上問卷方式調查 140 名偏頭痛孕婦的情況，其中 59 名在懷孕期間接受過至少三次 REN 治療。比較兩組分娩時的胎齡、新生兒體重及流產率，結果無顯著差異⁶ (如圖四)。

圖四、孕婦使用 REN 對分娩時胎齡、新生兒體重及流產率無顯著影響⁶



Adapted from Peretz A, et al. *Headache*. 2023 Jun 19. doi: 10.1111/head.14586. [Epub ahead of print]⁶
REN: remote electrical neuromodulation.

REN 可能有助於減少偏頭痛的急性藥物治療，降低藥物過度使用頭痛的風險

偏頭痛發作時可以藥物治療，然而，過度使用急性偏頭痛治療藥物可能反而會增加藥物過度使用頭痛 (medication-overuse headache, MOH) 的風險^{4,7}。一項 REN 開放標籤展延試驗 (open label extension, OLE) 旨在分析 REN 是否能減少病人使用急性偏頭痛藥物⁷，共納入 117 名從 REN 治療進入 OLE 的陣發性頭痛病人，這些病人在接受 REN 治療前均經過 2-4 週的導入期 (run-in phase)，以藥物進行一般照護，並記錄疼痛情況，接著以 1:1 比例隨機分配至治療組或假處理對照組 (sham stimulation)。研究終點即比較病人在導入期及 OLE 期間，未使用其他藥物治療下急性發作的比例⁷。

結果顯示，在導入期時，僅 15.4% 病人未使用其他藥物治療下急性發作；但經過 REN 治療且進入 OLE 期後，有 89.7% 病人可僅使用 REN 而不需使用其他藥物治療 ($p < 0.001$)。且在導入期及 OLE 期間，病人的疼痛緩解及完全止痛率無顯著差異 (疼痛緩解率：58.1% vs 57.3%， $p = 0.999$ ；完全止痛率：30.8% vs 23.1%， $p = 0.175$)。因此認為，REN 可能有助於減少病人的急性藥物使用，降低 MOH 風險⁷；但該研究並非直接針對 MOH 分析，REN 對 MOH 的影響仍需更多研究印證。

REN 雖可考慮用於有 MOH 風險或不耐受藥物治療之病人，但台灣尚未核准上市

美國 AHS 共識指出⁸，神經調節儀器的治療目標與藥物治療目標相同，神經調節儀器可以單獨使用或與藥物合併用於急性治療；不過目前台灣尚未核准 REN 上市。此外，台灣 2022 偏頭痛急性發作治療準則建議下列病人可考慮單獨使用非侵入性神經調節儀器或合併藥物作為輔助療法：⁹

- 個人選擇傾向非藥物治療
- 當藥物治療無效或產生無法忍受之副作用
- 孕婦、哺乳婦女或計劃生育者
- 曾有 MOH 者

但該準則也同時提醒：非侵入性神經調節儀器在臨床試驗的結果雖為安全有效，但實際臨床使用經驗仍有限⁹。因此，臨床醫師在選擇治療方式時，還需考量病人情況、環境條件、真實世界證據等資訊，找出最適合病人的治療策略。

參考文獻：

- Yarnitsky D, et al. *Headache*. 2019;59:1240-1252.
- Tepper SJ, et al. Presentation at 2023 AAN annual meeting, 22-27 April 2023, Boston & Virtual.
- Tepper SJ, et al. *Headache*. 2023;63:377-389.
- Ailani J, et al. *Front Pain Res (Lausanne)*. 2022;2:753736.
- Saikali N, et al. Presentation at 2023 AHS annual scientific Meeting, 15-18 June 2023, Austin, Texas.
- Peretz A, et al. *Headache*. 2023 Jun 19. doi: 10.1111/head.14586. [Epub ahead of print]
- Marmura MJ, et al. *Front Neuro*. 2020;11:226.
- Ailani J, et al. *Headache*. 2021;61(7):1021-1039.
- Lau CI, et al. *Acta Neurol Taiwan*. 2022;31(2):89-113.