

Triptaner vid akut migrän

Behandling med almotriptan, eletriptan, noratriptan, rizatriptan, sumatriptan och zolmitriptan

PUBLICERAD 2009-12-08 • WWW.SBU.SE/TRIPTAN



Inledning

Totalt sett är det små skillnader i effekt mellan olika triptaner (selektiva serotoninreceptoragonister) vid behandling av vuxna med akut migrän. Det visar en systematisk översikt från Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

Migrän är en av våra vanligaste folksjukdomar och kostar samhället minst en miljard kronor per år. Kostnaderna för sjukfrånvaro dominerar och cirka en tredjedel är läkemedelskostnader. När smärtlindrande läkemedel inte hjälper, används särskilda migränläkemedel, så kallade triptaner.

Här följer en kommentar och en sammanfattning av den kanadensiska rapporten.

Kommenterad rapport

Membe S, McGahan L, Cimon K, Gawel M, Giamarco R, Mierzwinski-Urban M. Triptans for acute migraine: comparative clinical effectiveness and cost-effectiveness. Technology report no 76. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.

Publikationsdatum: 2007

Senaste sökdatum: Oktober 2006

SBU:s kommentar

I Sverige behandlas migrän både med receptfria och receptbelagda läkemedel. Patienter med lindriga besvär klarar sig ofta med smärtstillande läkemedel, t ex paracetamol och NSAID-preparat (icke steroid-innehållande antiinflammatoriska läkemedel). När dessa inte räcker rekommenderas triptaner.

Det finns flera olika triptaner. Effekten av almotriptan, eletriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan och zolmitriptan undersöktes i studierna.

- Det är små skillnader i effekt mellan de olika triptanerna vid behandling av vuxna med akut migrän. De flesta studierna är placebokontroll-

lerade eller direktjämförelser med sumatriptan. Det behövs fler direktjämförande studier mellan övriga triptaner.

- Triptaner i tablettform har inte visat effekt hos ungdomar (13–18 år). Andelen smärtfria ungdomar efter 2 timmar var signifikant högre vid behandling av akut migrän med sumatriptan nässprej (20 mg). I Sverige är idag nässprejerna Imigran (sumatriptan) (10 mg) och Zomig (zolmitriptan) (2,5–5 mg) godkända för ungdomar från 12 år.
- I TLV:s (Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets) rapport "Genomgången av läkemedel mot migrän" (2005) framgick det att triptanerna som grupp är kostnadseffektiva jämfört med traditionell migränbehandling. Patentet på sumatriptan har gått ut och generiskt¹ sumatriptan finns nu på marknaden. Priset per tablett har sänkts från cirka 50 kronor (2005) till cirka 4 kronor, vilket troligtvis gör sumatriptan till den mest kostnadseffektiva triptanen. TLV-rapporten genomgår nu en uppdatering som beräknas vara klar under våren 2010.
- Samtliga godkända triptaner är miljöklassificerade (Läs mer på Fass.se).

Sammanfattning av originalrapporten

Om studierna

Den kanadensiska rapporten består huvudsakligen av tre delar:

- triptanbehandling av vuxna vid migränanfall² eller Hortons huvudvärk²
- triptanbehandling av ungdomar (13–18 år) vid migränanfall med eller utan aura
- en hälsoekonomisk översikt om triptanbehandling.

¹ Ett generiskt läkemedel är en kopia av ett originalläkemedel, med identisk effekt.

² Migrän och Hortons huvudvärk diagnostiserades enligt kriterierna utarbetade av International Headache Society.

Triptanerna jämfördes med varandra (direktjämförande studier), med ergotamin/koffein (2 mg/200 mg) eller med placebo. Huvudparten av studierna genomfördes inom öppenvården i USA.

Effektmåtten i studierna var många. Vi har valt att främst presentera resultat för effektmåtten smärtlindring och smärtfrihet 2 timmar efter medicinering och bestående lindring av huvudvärk efter 24 timmar.

En amerikansk systematisk översikt från Oregon Evidence-based Practice Center: Drug Effectiveness Review Project (DERP), användes för den kliniska översikten om oral triptanbehandling av vuxna. Den metodologiska kvaliteten av DERP värderades med hjälp av en mall för kvalitetsbedömning av systematiska översikter (Oxman-Guyatt assessment tool).

För behandling av *ungdomar* identifierades åtta randomiserade placebokontrollerade studier. Ingen av studierna jämförde triptanerna med varandra. Samtliga studier var industrisponsrade. Metaanalyser utfördes för rizatriptan mot placebo respektive sumatriptan nässprej mot placebo.

Den hälsoekonomiska litteraturstudien inkluderade 12 publicerade studier utförda i USA, Spanien, Storbritannien och Kanada. Åtta studier genomfördes med stöd från läkemedelsindustrin.

Resultat

Triptanbehandling av vuxna

Resultat från *placebokontrollerade studier*:

- smärtfrihet 2 timmar efter medicinering varierade mellan 19 och 41 procent
- smärtlindring efter 2 timmar varierade mellan 48 och 68 procent³.

Se originalrapportens abell 1 för närmare beskrivning.

Det behövs fler *direktjämförande studier* mellan triptaner. Studier med något/några av effektmåtten smärtlindring och smärtfrihet två timmar efter medicinering och bestående lindring av huvudvärk efter 24 timmar, visar följande resultat:

- Rizatriptan 10 mg är bättre än naratriptan 2,5 mg på smärtfrihet efter 2 timmar (NNT⁴=5) samt på att ha en bestående effekt i 24 timmar (NNT=9) (en studie).

- Rizatriptan 10 mg är bättre än sumatriptan 100 mg på smärtfrihet efter 2 timmar (NNT=15) (en studie).
- Naratriptan 2,5 mg och sumatriptan 100 mg uppvisar liknande effekt avseende bestående smärtlindring efter 24 timmar (en studie).
- Zolmitriptan 5 mg och sumatriptan 100 mg uppvisar liknande effekt (tre studier).
- Resultat från studier med den aktiva kontrollsubstanten ergotamin med koffein visade att eletriptan 40 mg, rizatriptan 10 mg och sumatriptan 100 mg alla var bättre än ergotamin/koffein på att ge patienter smärtlindring efter 2 timmar.

Subkutan injektion av sumatriptan 6 mg minskade längden på anfall av Hortons huvudvärk.

Triptanbehandling av ungdomar

- Ungdomar som fick sumatriptan nässprej (20 mg) var mer benägna att uppnå smärtfrihet efter 2 timmar jämfört med placebo (NNT=10) (två studier).
- Stor placeboeffekt i behandlingsstudierna.
- Inga signifikanta skillnader i effekt kunde uppvisas när naratriptan, zolmitriptan och rizatriptan jämfördes med placebo.

Låg kvalitet på de hälsoekonomiska studierna i originalrapporten

De hälsoekonomiska studierna visade att eletriptan, rizatriptan och almotriptan var mest kostnadseffektiva. Originalrapportens författare bedömde att studierna var av låg kvalitet. Majoriteten av studierna:

- inkluderade endast läkemedelskostnader i sina analyser (direkta kostnader)
- jämförde inte alla triptaner mot varandra
- använde kliniska data av låg tillförlitlighet.

Skillnader i metoder för att utvärdera kostnader gjorde det dessutom svårt att tolka resultaten och ingen av studierna inkluderade generiskt sumatriptan.

Yrsel och dåsighet vanliga biverkningar

Vid triptanbehandling av vuxna var de vanligaste biverkningarna bröstsmärtor, tryck över bröstet eller effekter på centrala nervsystemet som gav yrsel, domningar och dåsighet. Inga skillnader i biverkningar kunde ses mellan de olika triptanerna.

Subkutan injektion av sumatriptan (6 mg) var associerat med mer bröstsmärtor än tablettbehandling med eletriptan (80 mg).

³ Två timmar efter intag av triptan hade en viss procent av patienterna uppnått smärtfrihet.

⁴ NNT – number needed to treat. Antal personer som behöver behandlas för att, under viss angiven tid, en av dem sannolikt ska dra nytta av behandlingens gynnsamma effekt.

De vanligaste biverkningarna vid triptanbehandling av ungdomar var illamående, kräkningar samt upplevelse av obehaglig smak. Andra vanliga biverkningar var yrsel, dåsighet och orkeslöshet.

Slutsatser

- Det är små skillnader i effekt mellan de olika triptanerna vid behandling av vuxna med migränanfall.
- Det behövs fler direktjämförande studier.
- Sumatriptan nässprej (20 mg) har en signifikant effekt avseende smärtfrihet efter 2 timmar vid behandling av ungdomar med akut migrän.

SBU:s granskning av originalrapporten

Vid SBU:s genomgång av originalrapporten användes en mall för systematiska översikter kallad AMSTAR. Granskningen visade att litteratursökning, studieurval och dataextraktion uppfyllde definierade kvalitetskrav för en systematisk översikt.

Triptaner

Triptaner är en grupp läkemedel som används för smärtbehandling av migrän och Hortons huvudvärk. Triptaner är agonister till serotonin 5-HT_{1B}- och 5-HT_{1D}-receptorer som finns bl a i huvudets blodkärl och trigeminusnervens nervändar runt blodkärlen. De verkar sammandragande på blodkärl och hämmar frisättandet av proinflammatoriska neuropeptider, främst CGRP. I triptangruppen ingår:

- almotriptan (Almogran)
- eletriptan (Relpax)
- naratriptan (Naramig)
- rizatriptan (Maxalt)
- sumatriptan (Imigran, Sumatriptan, Zumo)
- zolmitriptan (Zomig).

Om migrän

Migrän är en av våra vanligaste folksjukdomar och förekommer hos drygt 10 procent av Sveriges befolkning. Kvinnor drabbas mer än dubbelt så ofta som män. Sjukdomen är kronisk men uppträder i separata anfall som kan utlösas av till exempel stress, hormonförändringar (hos kvinnor) eller viss mat och dryck.

Det viktigaste symtomet vid migrän är attacker av svår pulserande, till en början ofta ensidig, huvudvärk som pågår i ett halvt till ett dygn eller längre. Den blir värre vid fysisk ansträngning, t ex om man rör huvudet. Obehandlad är smärtan intensiv och lokaliserad till ena ögat eller tinningen, men den kan också vara dubbelsidig. Under migrän-anfallet är man överkänslig för ljus, ljud och dofter. Illamående är vanligt.

Huvudvärken smyger sig ofta på och smärtan blir snabbt allt svårare. Ett migränanfall kan inledas med olika diffusa symtom, t ex magproblem eller humörsvängningar. Vid migrän med aura (20 procent) får man olika övergående neurologiska symtom innan huvudvärken börjar, t ex synfenomen (zickzack-linjer, synbortfall), påverkan på känsel eller talsvårigheter. Auran pågår i regel inte längre än en halvtimme. Migränhuvudvärk utan aura är betydligt vanligare (80 procent). Efter ett migränanfall känner man sig ofta trött, irriterad och apatisk. Men vissa kan också uppleva känslor av eufori.

Varför får man migrän?

Det är inte helt klarlagt varför man får migrän, men ett komplicerat samspel mellan nerv- och blodkärlssystemen pågår under migränattacken. Det finns flera teorier om hur migrän utvecklas.

En våg av urladdningar i nervceller i hjärnans bark som sprider sig till angränsande områden kan förklara aurasymtom, men möjligen även smärta, illamående och överkänslighet för ljus, ljud och dofter. Oftast startar aura i synbarken i nackloben vilket förklarar att synstörningar är vanligt som första symtomet på aura.

En annan teori är att det finns ett migräncentrum i hjärnstammen. Enligt denna teori utgår signaler från migräncentrum som via trigeminusnerven (ansiktets känselnerv) leds till kärlen i anslutning till ögat och hjärnans hinnor. Där frisätts proinflammatoriska peptider¹, främst CGRP (calcitonin gene-related peptide) som påverkar blodkärlen så att de vidgas och blir extra smärtekänsliga. Smärtsignaler signaleras tillbaka till hjärnan via trigeminusnerven. Nervsignaler går också till andra delar av hjärnan vilket gör att man mår illa och blir överkänslig för ljus och ljud.

¹. Substanser som startar inflammation.

Behandling av migrän

Vid behandling av akut migrän tillämpas ofta en behandlingstrappa i flera steg för utprovning av lämplig behandling. De två första stegen är icke-farmakologiska: undvikande av migränutlösande faktorer och vid ett migränanfall vila, helst sömn, i ett mörkt och tyst rum. De övriga stegen fokuserar på anfallsbehandling med olika läkemedel som fungerar smärtlindrande, t ex ASA (acetylsalicylsyra), paracetamol, NSAID (icke steroid-innehållande anti-inflammatoriska läkemedel) och triptaner. Varje steg kan kompletteras med läkemedel mot illamående. Förebyggande läkemedelsbehandling kan läggas till, t ex vissa betablockerare, pizotifen (serotonin-antagonist) eller topiramät (läkemedel mot epilepsi). Denna behandling adderas om antalet migränanfall är tre eller fler per månad eller om optimal anfallsbehandling inte uppnås.

Läs mer i Behandlingsrekommendationer (Läkemedelsverket) och Rekommendationer för behandling av migrän (Expertgruppsutlåtande från Läksak).

Hortons huvudvärk

Typiskt för Hortons huvudvärk (cluster headache) är återkommande perioder med hopade anfall (clusters) av svår smärta i eller bakom ena ögat eller tinningen varvat med långa huvudvärksfria perioder. Huvudvärksanfallen är kortare (15–180 minuter) än vid migrän och uppträder i genomsnitt 1–3 gånger per dygn. Perioderna kan pågå från någon vecka till flera månader. Smärtan under anfallen är ofta så intensiv att man är uppe och går rastlöst. Smärtan håller sig till en och samma sida av huvudet anfall efter anfall och från period till period. Ofta noteras svullnad av ögat/ögonlocket, rodnad ögonvita, tårflöde, nästäppa eller rinnsnuva på smärtsidan. Det är ovanligt med illamående och kräkningar.

Orsaken till Hortons huvudvärk är inte fullständigt känd men som vid migrän ses ett "Hortoncentrum" i en djupt belägen del av hjärnan, hypothalamus, som via ett samspel mellan trigeminusnerven och blodkärlen leder till smärtan och övriga symtom.

Lästips

Genomgången av läkemedel mot migrän. Slutrapport. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (tidigare Läkemedelsförmånsnämnden).

Fass.se.

Helfand M, Peterson K. Drug class review on triptans: final report update 3. Portland (OR): Oregon Health & Science University; 2005.

The International Classification of Headache Disorders 2nd Edition. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society (IHS).

Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:10.

Behandlingsrekommendationer. Läkemedelsverket. Tryckt version 1999:(10)3.

Evers S, Áfra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sándor P. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009;16:968-81.

Projektgrupp**Sakkunnig**

Ingela Nilsson Remahl, med.dr, överläkare, Neurologiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Granskare

Elisabet Waldenlind, docent, överläkare, Neurologiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Projektledare

Pernilla Östlund, SBU

Hälsoekonom

Lars-Åke Marké, SBU

Kommenterad rapport

Membe S, McGahan L, Cimon K, Gawel M, Giamarco R, Mierzwinski-Urban M. Triptans for acute migraine: comparative clinical effectiveness and cost-effectiveness. Technology report no 76. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.

SBU utvärderar sjukvårdens metoder

SBU, Statens beredning för medicinsk utvärdering, är en statlig myndighet som utvärderar hälso- och sjukvårdens metoder. SBU analyserar metodernas nytta, risker och kostnader och jämför vetenskapliga fakta med svensk vårdpraxis. Målet är att ge ett bättre beslutsunderlag för alla som avgör hur vården ska utformas.

SBU Kommenterar och sammanfattar utländska medicinska kunskapsöversikter. SBU granskar översikten men inte de enskilda studierna. Forskning som förändrar kunskapsläget kan ha tillkommit senare.

SBU Kommenterar publicerad: 2009-12-08
Originalrapporten publicerad: 2007
Rapporten kan hittas på www.sbu.se/triptan.

Läs fler SBU Kommenterar på www.sbu.se

Ansvarig utgivare: Måns Rosén, Direktör SBU
Programsamordnare:
Susanne Vilhelmsdotter Allander, SBU
Grafisk produktion: Åsa Isaksson, SBU

SBU – Statens beredning för medicinsk utvärdering
Box 3657, 103 59 Stockholm • Olof Palmes Gata 17
Telefon: 08-412 32 00 • Fax: 08-411 32 60
E-post: info@sbu.se • www.sbu.se