

Systematischer Review und Metaanalyse zur Behandlung akuter Migräneattacken

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

Mit einem Kommentar des Autors

Eine Metaanalyse mit 15 systematischen Reviews und 115 randomisierten Studien zeigte, dass die meisten Medikamente zur Behandlung akuter Migräneattacken besser wirksam sind als Placebo, wobei es erhebliche Unterschiede in der Wirksamkeit und Qualität der Evidenz gibt. Am besten wirksam sind die Triptane.

Für die Behandlung akuter Migräneattacken stehen neben Analgetika und nichtsteroidalen Antirheumatika insgesamt sieben Triptane (Serotonin-5-HT_{1B/1D}-Agonisten) zur Verfügung. In absehbarer Zukunft werden in Deutschland in der Gruppe der 5-HT_{1F}-Rezeptor-Agonisten (Ditane) Lasmiditan und in der Gruppe der Calcitonin-Gene-Related-Peptide-Rezeptor-Antagonisten (Gepante) Ubrogепant und Rimegepant hinzukommen. Ziel der Metaanalyse war es, die Wirksamkeit der Medikamente im Vergleich zu Placebo zu untersuchen.

Methodik

Ausgewertet wurden randomisierte klinische Studien und systematische Reviews, in denen die Wirksamkeit der Akuttherapie bei Migräneanfällen

untersucht worden war. Unabhängige Reviewer wählten die Studien aus und extrahierten die Daten. Die Endpunkte umfassten Schmerzfreiheit nach zwei Stunden, Schmerzlinderung nach zwei und 24 Stunden, anhaltende Schmerzfreiheit, anhaltende Schmerzlinderung und unerwünschte Ereignisse. Die Stärke der Evidenz (SOE [strength of evidence]) wurde anhand des Methodenleitfadens der US-amerikanischen Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) für die Beurteilung von Wirksamkeitsstudien (Methods guide for effectiveness and comparative effectiveness reviews) erfasst.

Ergebnisse

Die Ergebnisse für die Triptane und die nichtsteroidalen Antirheumatika wur-

den aus 15 systematischen Übersichten zusammengefasst. Für die anderen Therapien wurden 115 randomisierte klinische Studien mit insgesamt 28 803 Patienten eingeschlossen. Im Vergleich zu Placebo waren Triptane und nichtsteroidale Antirheumatika signifikant mit einer Schmerzfreiheit und Schmerzreduktion nach zwei Stunden und einem Tag (moderate bis hohe SOE) assoziiert (Tab. 1).

Signifikante Effekte fanden sich für die Gepante (niedrige bis hohe SOE), Lasmiditan (hohe SOE) und Paracetamol (mäßige SOE) (Tab. 1), für Dihydroergotamin (mäßige bis hohe SOE), Ergotamin plus Coffein (mäßige SOE), Antiemetika (geringe SOE), für das Opioid Butorphanol (niedrige SOE) und Tramadol in Kombination mit Paracetamol (niedrige SOE). Die Ergebnisse für weitere Opioide basierten auf einer niedrigen oder unzureichenden SOE. Es wurden keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf unerwünschte Ereignisse zwischen den Medikamenten und Placebo gefunden.



Kommentar

Diese Metaanalyse ist ein gutes Beispiel dafür was passiert, wenn Metaanalysen von Autoren gemacht werden, die reine Methodiker sind. Es hat Sinn, den Endpunkt „Schmerzfrei nach zwei Stunden“ zu analysieren. Dies ist ein robuster Endpunkt, bei dem auch in der Beurteilung durch die Patienten in der Regel keine Unsicherheit besteht. Völlig unbrauchbar ist der Endpunkt Schmerzfreiheit und Schmerzlinderung nach 24 Stunden, da dieser in allen Studien durch Rettungsmedikation (rescue medication) kontaminiert ist. Rescue medication wird aus ethischen Gründen erlaubt, wenn Patienten nach zwei Stunden keine befriedigende Kopfschmerzreduktion haben.

In indirekten Vergleichen zeigt sich ganz eindeutig, dass die Triptane die wirksamsten Medikamente zur Behandlung akuter Migräneattacken sind. Lasmiditan und Rimegepant bewegen

Tab. 1. Ausgewählte Ergebnisse der Metaanalyse

Medikament	RR für Schmerzfreiheit nach 2 Stunden	N
Sumatriptan 100 mg	3,20	6571
Sumatriptan 6 mg s.c.	3,85	2522
Rizatriptan 10 mg*	2,43	3328
Acetylsalicylsäure	2,08	2027
Zolmitriptan 2,5 mg	2,06 (Schmerzlinderung)	4904
Ibuprofen 400 mg	1,91	2575
Paracetamol	1,89	729
Lasmiditan	1,95	7355
Rimegepant	1,80	3428
Ubrogепant	1,58	4172

RR: relatives Risiko im Verhältnis zu Placebo;

* in der Metaanalyse kein RR-Wert genannt (nur Ansprechraten)

sich bezüglich der Wirksamkeit im Bereich der Analgetika und nichtsteroidalen Antirheumatika, und die Gepante sind weniger wirksam als die Triptane. Die Autoren haben leider zwei wichtige Therapieoptionen nicht untersucht, nämlich die Kombination aus Acetylsalicylsäure plus Paracetamol plus Coffein (RR 2,2) und Eletriptan 40 mg (RR 3,35) (nach Daten aus [1–3]). Opioide werden generell nicht zur Behandlung von Mi-

gräneattacken empfohlen. Sie sind kaum wirksam, haben viele Nebenwirkungen und ein hohes Suchtpotenzial.

Quelle

VanderPluym JH, et al. Acute treatments for episodic migraine in adults: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2021;325:2357–69.

Literatur

1. Diener HC, et al. Aspirin, paracetamol (acetaminophen) and caffeine for the treatment of acute migraine attacks: A systemic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. Eur J Neurol 2021, Sep 14. doi: 10.1111/ene.15103. Online ahead of print.
2. Thorlund K, et al. Comparative efficacy of triptans for the abortive treatment of migraine: A multiple treatment comparison meta-analysis. Cephalalgia 2014;34:258–67.
3. Cameron C, et al. Triptans in the acute treatment of migraine: A systematic review and network meta-analysis. Headache 2015;55(Suppl 4):221–35.

Migräneprophylaxe

Lebensqualität und Produktivität rücken in den Vordergrund

Abdol A. Ameri, Weidenstetten

Eine medikamentöse Migräneprophylaxe zielt darauf ab, die Häufigkeit und Intensität der Migräneattacken zu verringern, die Krankheitsprogression zu vermeiden und die Lebensqualität und Funktionsfähigkeit wiederherzustellen. Mit dem monoklonalen Anti-CGRP(Calcitonin gene-related peptide)-Antikörper Fremanezumab steht eine wirksame prophylaktische Therapieoption für Menschen mit episodischer Migräne (EM) und chronischer Migräne (CM) zur Verfügung, die neben der Kopfschmerzfrequenz auch patientenrelevante Aspekte der Migräne wie Lebensqualität und Produktivität verbessern kann. Dies wurde bei einem Symposium der Firma Teva im Rahmen des Deutschen Schmerzkongresses diskutiert.

Migräne bedeutet mehr als nur Kopfschmerzen. Die neurologische Erkrankung kann die Lebensqualität und die Alltagsaktivitäten der Betroffenen stark beeinträchtigen. Eine Migräneprophylaxe ist indiziert, wenn pro Monat drei und mehr Migräneattacken auftreten, die die Lebensqualität beeinträchtigen, regelmäßig länger als 72 Stunden anhalten, und durch die Akutmedikation nicht zufriedenstellend kontrolliert werden, sowie bei komplizierten Migräneattacken und/oder lang anhaltenden Auren [3]. Nach den Erfahrungen von Priv.-Doz. Dr. Charly Gaul, Frankfurt/M., erhält derzeit aber nur ein kleiner Teil der Migränepatienten eine leitliniengerechte Migräneprophylaxe, obschon sie davon profitieren könnten.

Die Unterversorgung hat verschiedene Gründe, unter anderem Vorbehalte der betroffenen Patienten gegenüber den konventionellen Prophylaktika und ihren potenziellen Nebenwirkungen. Rückschlüsse auf die Versorgungssituation ergeben sich aus einer Interimsanalyse der FINESSE-Studie, einer multizentrischen, prospektiven, nicht-interventionellen Studie (NIS) zur Evaluation des Nutzen-Risiko-Profiles von Fremanezumab (Ajovy®) im klinischen Alltag bei Patienten mit episodischer Migräne (EM) und chronischer Migräne (CM) aus Deutschland und Österreich [8]. Der monoklonale Anti-CGRP-Antikörper ist zugelassen für Erwachsene mit ≥4 Migränetagen pro Monat, bei denen Betablocker, Calciumkanalblo-

cker, Antidepressiva und Antikonvulsiva sowie OnabotulinumtoxinA (bei CM) versagt haben, unverträglich waren oder kontraindiziert sind [4]. Im Rahmen der aktuellen Zwischenauswertung (Datenschnitt: 09.05.2021) wurden die Dauer der prophylaktischen Vormedikation und die Gründe für den Therapieabbruch evaluiert [8]. Von den 706 in die Interimsanalyse einbezogenen Patienten hatten 654 Patienten in den letzten zehn Jahren eine medikamentöse Migräneprophylaxe erhalten, meistens Antidepressiva (n=561), Antikonvulsiva (n=557) und Betablocker (n=555), seltener OnabotulinumtoxinA (n=270) oder andere Anti-CGRP-Antikörper (n=115) (Mehrfachnennung möglich). Die mediane Behandlungsdauer war kurz und lag für die meisten Wirkstoffklassen zwischen drei und sechs Monaten [8]. Häufigste Gründe für das Absetzen waren mangelnde Wirksamkeit und Unverträglichkeit [8].

Wichtige Erfolgskriterien: Lebensqualität und Produktivität

Der Erfolg einer Migräneprophylaxe beruht nicht nur auf einer Reduktion der Kopfschmerztage, sondern darüber hinaus auf der Verbesserung patientenberichteter Outcome-Parameter wie Wohlbefinden, Funktionalität und Produktivität. Anhand spezifischer Fragebögen wie des Lebensqualitätsfragebogens MSQoL v2.1 (Migraine-specific quality of life questionnaire Version 2.1) oder des Produktivitätsfragebogens