


Effekt og sikkerhet for selektive 5HT₁-reseptoragonister (triptaner) mot migrene

Rapport fra Kunnskapssenteret Nr 3-2007
Systematisk kunnskapsoppsummering

 Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

Om rapporten: Migrene viser seg i moderate til sterke smerteanfall med kvalme, brekninger og overømfintlighet for lys og lyd. Målet med migrenebehandling er å redusere intensiteten og varigheten i anfallene med færrest mulig bivirkninger for pasientene. Denne rapporten er en gjennomgang av direkte sammenliknende studier for selektive 5HT₁-reseptoragonister (triptaner) mot migrene med tanke på klinisk effekt og sikkerhet av følgende legemiddel: Sumatriptan, Naratriptan, Zolmitriptan, Rizatriptan, Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan. Statens legemiddelverk har bestilt rapporten. **Hovedresultater:**

- Rizatriptan 10 mg viser signifikant bedre effekt enn sumatriptan 100 mg, naratriptan 2.5 mg og zolmitriptan 2.5 mg når det gjelder å gi smertefrihet to timer etter inntak av legemiddel
- Det er ingen signifikant forskjell mellom rizatriptan 10 mg, naratriptan 2.5 mg og zolmitriptan 2.5 mg når det gjelder fortsatt smertefrihet etter 24 timer
- Rizatriptan 10 mg er ikke direkte sammenliknet med sumatriptan 100 mg for fortsatt smertefrihet etter 24 timer slik at dokumentasjonen er utilstrekkelig til å veie totale fordeler mot ulemper for denne sammenlikningen

(fortsetter på baksiden)

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Postboks 7004, St. Olavs plass
N-0130 Oslo
(+47) 23 25 50 00
www.kunnskapssenteret.no
ISBN 978-82-8121-135-3 ISSN 1890-1298

nr 3-2007

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten



(fortsettelsen fra forsiden)

• Direkte sammenliknende studier av triptaner med kort oppfølgingstid (de første 24 timer) viste ingen signifikant forskjell i forekomst av bivirkninger etter bruk av triptaner og mellom 20-60 % av pasientene rapporterte en eller flere bivirkninger i forbindelse med slik behandling. **Konklusjoner:** Det er kun små kvalitative forskjeller mellom de enkelte triptanene i forhold til hvor raskt effekten innsetter og hvor lenge den holder seg. Rizatriptan 10 mg er signifikant bedre i å gi smertefrihet etter to timer enn sumatriptan 100 mg, naratriptan 2.5 mg og zolmitriptan 2.5 mg. Etter 24 timer er imidlertid effekten av rizatriptan 10 mg, naratriptan 2.5 mg og zolmitriptan 2.5 mg sammenliknbar for fortsatt smertefrihet, mens sumatriptan 100 mg ikke er sammenliknet med rizatriptan 10 mg etter 24 timer. Det er ingen signifikant forskjell i forekomst av bivirkninger mellom de ulike triptanene og generelt fremstår triptanbehandling som et sikkert terapivalg ved migrene.

Tittel	Effekt og sikkerhet for selektive 5HT1-reseptoragonister (triptaner) mot migrene
Institusjon	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Ansvarlig	John-Arne Røttingen, direktør
Forfattere	Marianne Klemp Gjertsen og Anita Lyngstadaas
ISBN	978-82-8121-135-3
ISSN	1890-1298
Rapport	Nr 3-2007
Prosjektnummer	342
Antall sider	48
Oppdragsgiver	Statens legemiddelverk

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt, nytte og kvalitet av metoder, virkemidler og tiltak innen alle deler av helsetjenesten.

Kunnskapssenteret er formelt et forvaltningsorgan under Sosial- og helsedirektoratet. Det har ingen myndighetsfunksjoner og kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

Oslo, januar 2007

Innholdsfortegnelse

Forord	4
Sammendrag	5
English summary.....	7
1 Introduksjon	9
1 Introduksjon	9
2 Metode.....	11
3 Resultater	13
4 Diskusjon	24
5 Konklusjoner	28
6 Referanser	29
7 Vedlegg.....	32

Forord

Denne rapporten er et oppdrag fra Statens legemiddelverk som i februar 2006 ba Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten om ”en gjennomgang av dokumentasjonen for selektive 5HT1-reseptoragonister (triptaner) mot migrene, for å kunne vurdere eventuelle effektforskjeller mellom de ulike legemidlene”. Følgende legemidler ble vurdert:

N 02 C C 01 sumatriptan

N 02 C C 02 naratriptan

N 02 C C 03 zolmitriptan

N 02 C C 04 rizatriptan

N 02 C C 05 almotriptan

N 02 C C 06 eletriptan

N 02 C C 07 frovatriptan

Bestillingen begrenset seg til orale formuleringer og oppdragsgiver ønsket at hovedfokus skulle legges på sammenliknende studier hvor en eller flere av triptanene ble direkte sammenliknet. Bestillingen falt inn under strategisk område 14 – Oppsummering av allerede foreliggende internasjonale oversikter.

Forskningsleder Marianne Klemp Gjertsen, seniorrådgiver Anita Lyngstadaas og bibliotekar Irene Wiik Langengen fra Kunnskapssenteret har deltatt i arbeidet.

Rapporten har vært til ekstern fagfelleevaluering hos Dr. Aud Nome Dueland og Dr. Rolf Salvesen.

Marianne Klemp Gjertsen

Prosjektleder

Sammendrag

Bakgrunn

Migrene er en hyppig lidelse og forekommer hos 16-18 % kvinner og 6-9 % menn i Europa. Et migreaneanfall varer vanligvis fra 4 til 72 timer og kan påvirke pasientens liv i vesentlig grad ved at det ofte fører til fravær fra jobb og hemmer vanlige daglige aktiviteter. Triptaner, selektive 5HT_{1B/D} reseptoragonister, blir brukt til migrenebehandling og er i dag førstehåndvalg ved migrene. Det er syv triptaner på markedet i Norge og disse er tillatt brukt til behandling av migreaneanfall hos pasienter mellom 18 og 65 år.

Formål

Hensikten med denne litteraturgjennomgangen har vært å sammenstille dokumentasjon fra randomiserte kontrollerte studier som direkte sammenlikner et triptan med et annet triptan for å kunne vurdere eventuelle forskjeller i effekt og sikkerhet mellom de ulike legemidlene.

Metode

Vi har oppsummert direkte sammenliknende studier av triptaner som ble identifisert gjennom søk etter systematiske oversikter samt et supplerende søk etter randomiserte kontrollerte studier som dekket tidspunktet etter den siste oversikten. Vi vurderte relevans og studiekvalitet i henhold til Kunnskapssenterets metodebok og de predefinerte utfallsmålene ble presentert i tabellform og diskutert i en beskrivende oppsummering.

Resultater

Vi identifiserte 16 randomiserte kontrollerte studier som direkte sammenliknet et triptan med et eller flere andre triptaner. Sumatriptan var det legemidlet som oftest ble benyttet som sammenlikningspreparat i studiene. Hovedresultater når det gjelder klinisk effekt og sikkerhet ved triptanbehandling er oppsummert nedenfor:

- Rizatriptan 10 mg viser signifikant bedre effekt enn sumatriptan 100 mg, naratriptan 2.5 mg og zolmitriptan 2.5 mg når det gjelder å gi smertefrihet to timer etter inntak av legemiddel.
- Det er ingen signifikant forskjell mellom rizatriptan 10 mg, naratriptan 2.5 mg og zolmitriptan 2.5 mg når det gjelder fortsatt smertefrihet etter 24 timer.
- Rizatriptan 10 mg er ikke direkte sammenliknet med sumatriptan 100 mg for fortsatt smertefrihet etter 24 timer slik at dokumentasjonen er utilstrekkelig til å veie totale fordeler mot ulemper for denne sammenlikningen.

- Direkte sammenliknende studier av triptaner med kort oppfølgingstid (de første 24 timer) viste ingen signifikant forskjell i forekomst av bivirkninger etter bruk av triptaner og mellom 20-60 % av pasientene rapporterte en eller flere bivirkninger i forbindelse med slik behandling.

Konklusjoner

Hovedkonklusjonen for denne litteraturgjennomgangen synes å være at det er kun små kvalitative forskjeller mellom de enkelte triptanene i forhold til hvor raskt effekten innsetter og hvor lenge den holder seg etter inntak av legemiddel. Rizatriptan 10 mg er signifikant bedre i å gi smertefrihet etter to timer enn sumatriptan 100 mg, naratriptan 2.5 mg og zolmitriptan 2.5 mg. Etter 24 timer er imidlertid effekten av rizatriptan 10 mg, naratriptan 2.5 mg og zolmitriptan 2.5 mg sammenliknbar for fortsatt smertefrihet, mens sumatriptan 100 mg ikke er sammenliknet med rizatriptan 10 mg etter 24 timer.

Det er ingen signifikant forskjell i forekomst av bivirkninger mellom de forekjellige triptanene og generelt fremstår triptanbehandling som et sikkert terapivalg ved migrene.

English summary

Background

The Norwegian Knowledge Centre for the Health Service (NOKC) was requested by the Norwegian Medicines Agency to do a health technology assessment (HTA) on the efficacy and safety of 5HT1B/D reseptoragonists, triptans, for the treatment of migraine disorders.

Migraine has a one-year prevalence of 16-18% in women and 6-9 % in men in Europe. A migraine attack usually lasts between 4 and 72 hours and recurrent attacks can affect daily functioning and quality of life. Triptans, selective 5HT1B/D reseptoragonists, are today the main treatment option for migrain sufferers. There are seven different triptans available in Norway and these are used in the treatment of single migrain attacks in patients aged between 18 and 65 years.

Objective

This report is a systematic review of randomised, controlled head-to-head trials of various triptans to document comparative effectiveness and safety in adult patients with migraine.

Methods

Systematic searches were performed after published systematic reviews and randomised controlled trials in international databases. The literature was evaluated in a stepwise manner according to general principles of HTA. Studies that fulfilled our predetermined inclusion criteria were assessed and summarized. The work was reviewed by two independent external professionals.

Results

Sixteen randomised, controlled head-to-head trials were identified and met the inclusion criteria. The majority of the head-to-head trials involved and oral sumatriptan comparator. Our main findings are summarized below:

- Rizatriptan 10 mg is superior to sumatriptan 100 mg, naratriptan 2.5 mg and zolmitriptan 2.5 mg for the outcome 2-hour painfree.
- There is no significant difference between rizatriptan 10 mg, naratriptan 2.5 mg and zolmitriptan 2.5 mg for the outcome 24 hours sustained relief.
- The available head-to-head trials do not examine rizatriptan 10 mg and sumatriptan 100 mg for the outcome 24 hour sustained relief. Therefore, evidence is insufficient to judge the overall balance of advantages and disadvantages of this comparison.

- Head-to-head trials of various triptans with short follow-up period (24 hours) did not show significant differences in the reported adverse events frequencies.

Comments

We conclude that only small differences in efficacy can be documented between the various triptans in this systematic review. Rizatriptan 10 mg is superior to the other triptans for the outcome 2-hour painfree and have comparable effect for the outcome 24 hour sustained relief. Triptans are generally equally safe and well tolerated in the treatment of migraine patients. Future head-to-head trials should include more comparisons among triptans other than sumatriptan and should use currently recommended doses.

1 Introduksjon

1.1 Migrene

Migrene er en delvis arvelig, kronisk, anfallsvis tilbakevendende, nevrovaskulær hodepinesykdom som manifesterer seg i moderate til sterke smerteanfall som ofte er assosiert med kvalme og brekninger samt overømfintlighet for lys og lyd (1). Ett migreaneanfall varer vanligvis fra 4 til 72 timer og kan påvirke pasientens liv vesentlig ved at det ofte fører til fravær fra jobb og hemmer vanlige daglige aktiviteter og et sosialt liv (2,3).

Migrene er en hyppig lidelse og ettårs-prevalensen er rapportert til å være mellom 16-18 % hos kvinner og 6-9 % hos menn (4-7). I Europa er migrene en av de vanligste nevrologiske sykdommene og man regner med at det er omtrent 45 millioner mennesker med sykdommen (8). Sykdommen rammer oftere kvinner enn menn og fremfor alt gjelder dette kvinner i fertil og yrkesaktiv alder. Etter overgangsalderen hos kvinner er migrene vist å være avtagende (4).

1.2 Migrenebehandling

Målsettingen med migrenebehandling er å forsøke å redusere intensiteten i anfallene og varigheten av dem med færrest mulig bivirkninger for pasientene. Triptaner, selektive 5HT_{1B/1D}-resptoragonister, blir brukt til migrenebehandling og har i dag erstattet dihydroergotamin og ergotamin som førstehåndvalg (9). Det første triptanet, sumatriptan, ble introdusert på verdensmarkedet i 1991 og fikk markedsføringstillatelse i Norge i 1993. I dag har vi syv triptaner på markedet i Norge; sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan, rizatriptan, almotriptan, eletriptan og frovatriptan. Triptanene er tillatt brukt for behandling av et migreaneanfall men ikke til profylakse hos pasienter mellom 18 og 65 år.

Det har vært utført mange kliniske studier med de forskjellige triptanene siden de kom på markedet, og flere oversiktsartikler (10-14) og meta-analyser (15-18) har forsøkt å sammenlikne dem. Disse oversiktene og meta-analysene har vesentlig inneholdt placebokontrollerte studier hvor forfatterne har forsøkt å sammenstille resultatene for å kunne si noe om den relative effekten av de enkelte triptanene. Muligheten av å gjøre slike indirekte sammenlikninger for å kunne predikere resultater av direkte sammenliknende studier er imidlertid ikke etablert (19) og vi har valgt å vurdere effekten av triptaner på bakgrunn av de direkte sammenlikningene som er utført. Slike sammenlikninger er imidlertid komplekse p.g.a. de forskjellige utfallsmål som er registrert i de enkelte studiene, og at ikke alle utfallsmålene rapporteres i hver studie. De vanligste kliniske utfallsmålene i studiene er: smertelindring og smertefrihet ved forskjellige tidspunkt, tilbakefall av migrenesyntomer innen 24 timer og bivirkninger. I tillegg har noen studier rapportert pasientfunksjon, hvor fornøyd pasienten er,

preferanse og livskvalitet. En pasient som skal bruke triptaner vil imidlertid også gjerne velge legemiddel ut ifra andre aspekter av effekt, så som hvor raskt virkningen inntreffer og om legemiddelet gir samme virkning ved neste migreneanfall. I tillegg kan vi gå ut fra at hver enkelt pasient vil vektlegge disse kvalitetene forskjellig og derfor veie effekt og bivirkninger opp mot hverandre individuelt. På denne bakgrunn er det ikke enkelt å gi et klart og entydig svar på spørsmålet om hvilket triptan som er det beste. Det vil i tillegg avhenge av den enkelte pasients preferanse og tidligere erfaring med triptanbehandling.

Denne gjennomgangen er et forsøk på å sammenstille dokumentasjon fra studier som direkte sammenlikner et triptan med et annet og rapporterer utfallsmål på effekt og sikkerhet som er predefinert i prosjektplanen.

2 Metode

Protokollen for dette arbeidet er publisert på Kunnskapssenterets nettsider (20).

2.1 Valg av studier

Vi inkluderte kun studier som oppfylte følgende kriterier:

- i) **Populasjon**
Pasienter med migrene
- ii) **Intervensjon**
En av 5HT1-reseptoragonistene; sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan, rizatriptan, almotriptan, eletriptan og frovatriptan
- iii) **Endepunkt**
Reduksjon av migrenesyptomer (smertelindring)
Bortfall av migrenesyptomer (smertefrihet)
Tilbakefall av migrenesyptomer innen 24 timer
Bivirkninger som er rapportert i de kliniske studiene
- iv) **Komparator**
Studier der minst to av preparatene blir sammenliknet mot hverandre
- v) **Språk**
Engelskspråklige artikler
- vi) **Studiedesign**
Systematiske oversikter, supplert med nyere randomiserte kontrollerte studier

2.2 Litteratursøk

Vi identifiserte systematiske oversikter ved søk i The Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) og i Oregon Evidence-Based Practice Center sin Drug Class Review database (<http://www.ohsu.edu.drugeffectiveness>). Dette er et samarbeid i regi av en rekke stater i USA og Canada hvor formålet er å utarbeide systematiske oversikter over sammenliknende studier av legemidler inne samme klasse. I tillegg supplerte vi med et søk etter randomiserte kontrollerte studier (RCTs) for den tidsperioden som ikke var dekket av de systematiske oversiktene. Det ble søkt i følgende databaser:

- Ovid Medline
- Cinahl
- Ovid Embase
- Amed

Søkestrategien er gjengitt i vedlegg 1.

De berørte firmaene fikk dessuten anledning til å sende inn RCTs der minst to av preparatene nevnt ovenfor ble benyttet og studiene var relevante i henhold til inklusjonskriteriene i protokollen. Med hensyn til bivirkninger kunne de berørte firmaene også sende inn systematiske oversikter og meta-analyser av observasjonelle studier.

2.3 Vurdering av relevans og studiekvalitet

Vi vurderte kvaliteten av inkluderte studier ved hjelp av sjekklister i henhold til Kunnskapssenterets metodebok, vedlegg 2 og 3 (21).

2.4 Analysemetoder

De predefinerte utfallsmålene ble presentert i tabellform og diskutert i en beskrivende oppsummering. Oppsummert statistikk ekstrahert fra publisert litteratur ble også benyttet.

2.5 Relevante kliniske utfallsmål

Relevante kliniske utfallsmål bestod av følgende endepunkt: Smertelindring og smertefrihet av migrene etter 30 minutter, en time, to timer og 24 timer samt rapporterte bivirkninger.

2.6 Kommentarer til protokoll innsendt fra legemiddelfirmaene

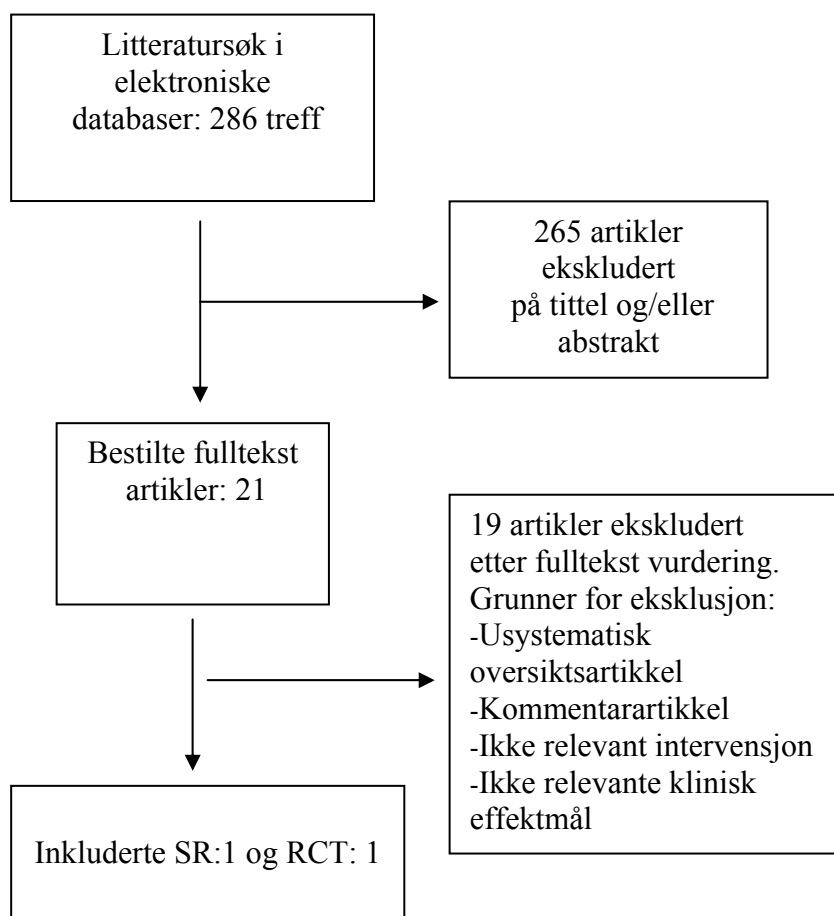
Legemiddelfirmaene som markedsfører de aktuelle legemidlene i Norge ble bedt om å gi tilbakemelding på utkastet til prosjektplan. Et av legemiddelfirmaene kommenterte at de hadde ønsket en gjennomgang av alle tilgjengelige administrasjonsformer så som neseppray, tabletter og midler til injeksjon. Bestillingen fra Statens legemiddelverk la imidlertid premissene for dokumentasjonsgjennomgangen i det den skulle begrense seg til orale former.

3 Resultater

3.1 Litteratursøk

Vi identifiserte 18 systematiske oversikter ved søk i The Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR). Tre av disse var Cochrane oversikter hvor den første oversikten sammenliknet rizatriptan mot placebo (22), den andre sammenliknet eletriptan mot placebo (23) og den tredje sammenliknet sumatriptan mot placebo (24). Ingen av Cochrane oversiktene inneholdt direkte sammenliknende informasjon om triptaner og ble ikke inkludert i rapporten. To av de systematiske oversikter vi fant ble vurdert å være relevante og av høy kvalitet i forhold til protokollen (25, 18). Videre identifiserte vi et Drug Class Review fra november 2005 av høy kvalitet (26). Det supplerende søket etter systematiske oversikter (SR) og randomiserte kontrollerte studier for perioden januar 2005 til september 2006 som ikke var dekket av Drug Class oversikten, identifiserte to relevante studier; en SR og en RCT, begge vurdert til å være av høy kvalitet (27, 28). Resultatet av det supplerende søket er vist i figur 1.

Figur 1. Flytdiagram av supplerende litteratursøk



Ved henvendelse til de berørte legemiddelfirmaene for supplerende dokumentasjon mottok vi 84 artikler og andre publikasjoner fra fire legemiddelfirmaer. Vedlegg 5 redegjør for de relevante publikasjonene som er innsendt fra firmaene, og hvordan de er håndtert i forbindelse med dette arbeidet.

3.2 Beskrivelse av litteraturgrunlaget som sammenlikner effekt av triptaner

Den ene systematiske oversikten identifisert i CDSR inneholdt ingen direkte sammenliknende studier av triptaner, men baserte seg vesentlig på placebokontrollerte studier (25). Ferrari oversikten inneholdt 22 direkte sammenliknende studier som alle også er identifisert i Drug Class oversikten. Den sammenliknende effekten av triptaner fra allerede foreliggende internasjonale rapporter er derfor vurdert basert på Drug Class oversikten (26), som inneholdt 15 direkte sammenliknende studier av orale triptaner (29-43). I det supplerende søket som ble utført identifiserte vi en systematisk oversikt av nyere dato som også vesentlig inneholdt placebokontrollerte studier (27), og hvor de tre studiene som direkte sammenliknet triptaner også er inkludert i Drug Class oversikten (37-39). Den siste studien vi identifiserte i søket var en RCT som beskrev direkte sammenlikning av to triptaner som ikke tidligere var sammenliknet (28).

Tabell 1. Oppsummering av inkluderte oversikter/studier for vurdering av effekt og sikkerhet

Studie	Forfatter, år	Oversikten omfatter
Pharmacological treatment for acute migraine: quantitative systematic review (25)	Oldman AD et al, 2002	Dette er en systematisk oversikt som har sammenliknet all migrane behandling, inklusive effekten av ulike triptaner. Oversikten inkluderer i alt 54 studier som i det vesentligste var placebokontrollerte. Ingen av studiene hadde noen direkte sammenlikning av triptanene. I tillegg var informasjon mottatt fra legemiddelfirma.
Triptans in migraine, detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials (18)	Ferrari MD et al, 2002	Denne oversikten inkluderer 53 studier, hvorav 12 upubliserte, som ble identifisert gjennom legemiddelfirma. De fleste studiene sammenliknet et triptan med placebo. De studiene (i alt 22) som direkte sammenliknet to eller flere triptaner er inkludert eller ekskludert fra Drug Class oversikten.
Drug Class Review of Triptans (26)	Helfand M and Peterson K, 2005	Dette er en systematisk oversikt som har sammenliknet effekten og sikkerheten av ulike triptaner. Oversikten inkluderer 15 direkte sammenliknende studier av orale triptaner.
Therapeutic benefit of eletriptan compared to sumatriptan for the acute relief of migraine pain – results of a model-based meta-analysis that accounts for encapsulation (27)	Mandema JW et al, 2002	Dette er en systematisk oversikt som inkluderer placebokontrollerte studier med eletriptan og sumatriptan. De tre studiene som direkte sammenlikner eletriptan med sumatriptan er inkludert i Drug Class oversikten.
Efficacy and tolerability of almotriptan versus zolmitriptan for the acute treatment of menstrual migraine (28)	Allais et al, 2006	Dette er en direkte sammenliknende studie av almotriptan og zolmitriptan hos pasienter med menstruasjonsrelatert migrane.
Innsendte artikler		Vedlegg 5

Oldman 2002 og Ferrari 2002 inneholdt vesentlig placebokontrollerte studier og forsøkte å sammenstille resultater fra disse for å kunne si noe om den relative effekten av de enkelte triptaner. Muligheten av å gjøre indirekte sammenlikninger for å kunne predikere resultater av direkte sammenliknende studier er ikke etablert (19), og vi har valgt å vurdere effekten på bakgrunn av de direkte sammenlikningene som er utført.. Mandema et al. 2002 inneholdt også vesentlig placebokontrollerte studier og kun tre direkte sammenliknende studier. Disse var allerede inkludert i Drug Class oversikten. Den siste studien vi fant var en RCT som sammenliknet almotriptan mot zolmitriptan i pasienter med menstruasjonsrelatert migrene (28). Denne direkte sammenliknende studien ble funnet relevant og av høy kvalitet, og ble oppsummert i tillegg til de 15 vi identifiserte i Drug Class oversikten. For detaljert oversikt over de enkelte studiene, se vedlegg 4.

Drug Class oversikten vurderte effekt og sikkerhet ved bruk av triptaner. Følgende forsknings spørsmål ble besvart: ”Hva er den sammenliknende effekten og varigheten av responsen av ulike triptaner hos voksne pasienter med migrene?” Effekten av ulike triptaner i direkte sammenliknende studier på endepunktene hodepinelindring, smertefrihet, tilbakefall av hodepine i løpet av 24 timer og forekomst av bivirkninger ble rapportert. Oversikten prøvde i tillegg å besvare spørsmålet om enkelte av legemidlene var mer effektive eller forbundet med færre bivirkninger.

Drug Class oversikten inkluderte 15 randomiserte kontrollerte studier som sammenliknet to eller flere orale triptaner hos pasienter med migrene (29-43). Sumatriptan var det legemidlet som oftest ble benyttet som komparator (se tabell 2). Noen av studiene inneholdt flere enn en direkte sammenlikning.

Tabell 2 Antall direkte sammenlikninger av triptaner som er inkludert i denne rapporten

	Almotriptan	Eletriptan	Frovatriptan	Naratriptan	Rizatriptan	Sumatriptan	Zolmitriptan
Almotriptan							
Eletriptan				1			1
Frovatriptan							
Naratriptan					(1)	(1)	
Rizatriptan							
Sumatriptan		4			5 (1)		
Zolmitriptan	(1)				1	3 (1)	

Tallene i parentes beskriver de fem studiene som sammenliknet de vanligst brukte og sammenliknbare (ekvipotente) dosene av triptaner.

Studiepopulasjonen og doseringsregimer

Studiene inkluderte voksne pasienter med migrene. De fleste studiene undersøkte den terapeutiske effekten av de forskjellige triptanene ved kupering av et enkelt migreaneanfall og noen studier undersøkte også effekten ved påfølgende anfall. Studiene benyttet ulikt doseringsregime og som tabell 2 viser fantes det ikke noen direkte sammenliknende studier med frovatriptan. Dosene i studiene samsvarer med doseringsanvisningene i de norske godkjente preparatomtalene (44), og er vist i tabell 3.

Tabell 3 Anbefalte doser av triptaner og sammenliknede doser i studiene

Triptan	Vanlig anbefalt dose i Norge (mg)	Doser i studiene (mg)
Almotriptan	12.5	12.5
Eletriptan	20 eller 40	20, 40 og 80
Frovatriptan	2.5	-
Naratriptan	2.5	2,5
Rizatriptan	10	5 og 10
Sumatriptan	50 eller 100	25, 50 og 100
Zolmitriptan	2.5 eller 5	2.5 og 5

Metodologisk kvalitet

Vi vurderte studiekvaliteten til å være høy på alle de systematiske oversiktene. Vi brukte oversiktene til å identifisere direkte sammenliknende studier for vurdering av triptanenes effekt og sikkerhet. De fleste av de sammenliknende studiene inkludert i oversiktene (18, 25, 27) var også inkludert i Drug Class oversikten (26) og disse vil bli oppsummert i denne rapporten. I tillegg oppsummerer vi den identifiserte RTC av nyere dato som inneholdt en direkte sammenlikning som tidligere ikke var undersøkt (28).

3.3 Effekt av triptaner i direkte sammenliknende studier

Det var 15 direkte sammenliknende RCTs av orale triptaner inkludert i Drug Class oversikten og en RCT identifisert i vårt supplerende søk (28). Studiedesign og karakteristika til de 16 direkte sammenliknende studiene er beskrevet i en beskrivende tabell (se vedlegg 4). Studiene inkluderte pasienter som var sammenliknbare med hensyn til alder, kjønn og migrenesykehistore. Studiene var derimot mer ulike når det gjaldt bruk av triptaner før studiestart og bruk av annen medikasjon i løpet av studien. Vurderingen av studienes kvalitet bygger på beskrivelsen fra Drug Class oversikten og vår

egen vurdering av den identifiserte RCT i suppleringsøket. Fem av studiene ble evaluert å være av høy kvalitet og 11 av middels kvalitet.

3.3.1 Reduksjon og bortfall av hodepinesymptomer etter en halv time

To studier sammenliknet ekvipotente doser av triptaner og fant ingen forskjell mellom rizatriptan 10 mg og naratriptan 2.5 mg (29) eller sumatriptan 100 mg (32) i andel av pasienter med smertelindring eller smertefrihet etter en halv time. En studie sammenliknet effekten av almotriptan 12.5 mg og zolmitriptan 2.5 mg etter 30 minutter og fant ingen forskjell i forhold til smertelindring og smertefrihet (28). Studiene omfattet henholdsvis 618, 1268 og 255 pasienter.

- Det er ingen signifikant forskjell mellom rizatriptan 10 mg, naratriptan 2.5 mg og sumatriptan 100 mg når det gjelder smertelindring og smertefrihet etter en halv time.
- Det er ingen signifikant forskjell mellom almotriptan 12.5 mg og zolmitriptan 2.5 mg når det gjelder smertelindring og smertefrihet etter en halv time.

3.3.2 Reduksjon og bortfall av hodepinesymptomer etter en time

Tabell 4 summerer resultater fra de fem studiene som rapporterte utfall etter en time. Dosene i disse studiene var ekvipotente (28-30, 32, 34). Rizatriptan 10 mg var signifikant mer effektivt i å redusere hodepine ($p<0.029$) og gi smertefrihet etter en time ($p<0.05$) enn naratriptan 2.5 mg (29). Rizatriptan 10 mg var også mer effektiv enn sumatriptan 100 mg i å redusere hodepine den første timen ($p<0.05$) (32).

- Rizatriptan 10 mg var signifikant bedre enn naratriptan 2.5 mg i å gi smertelindring og smertefrihet etter en time.
- Rizatriptan 10 mg var signifikant bedre enn sumatriptan 100 mg i å gi smertelindring etter en time.

Tabell 4 Smertelindring og smertefrihet etter en time

Studie	Sammenlikning Studiestørrelse	Smertelindring % pasienter	Smertefrihet % pasienter
Bomhof (29)	R*10 vs N2.5 N=618	38 vs 27.8; $p<0.029$	9.5 vs 3.3; $p<0.05$
Tfelt-Hansen (32)	R10 vs S100 N=1268	37 vs 28; $p<0.05$	10 vs 8; $p=NS$

Havanka (30)	N2.5 vs S100 N=643	30 vs 35; p=NS	Ikke rapportert
Geraud (34)	Z5 vs S100 N=1311	34 vs 35; p=NS	8 vs 11; p=NS
Allais (28)	A12.5 vs Z2.5 N=1061	30.3 vs 33.9; p=NS	8.1 vs 8.4; p=NS

*R=rizatriptan, N=naratriptan, S=sumatriptan, Z=zolmitriptan, A=almotriptan

3.3.3 Reduksjon av hodepinesymptomer etter to timer

Alle de inkluderte studiene rapporterte reduksjon av hodepinesymptomer etter to timer som vanligvis var det primære endepunktet i studien. Resultatene er oppsummert i tabell 5 og de uthevede tallene er de sammenlikningene som viste signifikant forskjell.

Tabell 5 2-timer smertelindring (% pasienter)

Ref.	P verdi	A12.5	E40	E80	N2,5	R5	R10	S25	S50	S100	Z2,5	Z5
Havanka (30)	NS				52					60		
Bomhof (29)	<0.001				48.4		68.7					
Pascual (31)	NS						70.5				66.8	
Tfelt-Hansen (32)	NS					60	67			62		
Lines (33)	NS					63			67			
Geraud (34)	NS									61		59
Gallagher (35)	<0.001							66.2	67.9		72.2	72.2
Gruffyd-Jones (36)	NS								66.9		62.9	65.7
Goadsby* (37)	<0.01		65	77						55		
Sandrini* (38)	<0.05		64	67					50	53		
Matthew* (39)	<0.0001		67							59		
Garcia-Ramos*(40)	<0.01		56		42							
Steiner* (41)	<0.0001			74							60	
Loder (42)	<0.01						60		52			
Kolodny (43)	0.04					65.7		57.8				
Kolodny (43)	0.29						68		65.6			
Allais (28)	NS	67.7									71.6	

*Studier med ensidig innkapsling av eletriptan komparator (S50, S100, N2.5 og Z2.5)

Naratriptan vs rizatriptan - En studie sammenliknet naratriptan 2.5 mg og rizatriptan 10 mg (29). I denne studien var det en signifikant høyere andel av pasientene som fikk rizatriptan 10 mg (68.7 %) som rapporterte smertelindring etter to timer enn de som fikk naratriptan 2.5 mg (48.4 %) ($p < 0.001$).

Rizatriptan vs. Sumatriptan - En studie sammenliknet rizatriptan 5 mg, rizatriptan 10 mg og sumatriptan 100 mg (32). Etter to timer hadde henholdsvis 60 %, 67 % og 62 % oppnådd smertelindring (ikke signifikant forskjell). Dette er den eneste studien som viser direkte sammenlikning mellom de mest effektive dosene av rizatriptan og sumatriptan.

Rizatriptan vs. Zolmitriptan - En studie sammenliknet zolmitriptan 2.5 mg og Rizatriptan 10 mg (31). Denne studien fant ingen forskjell mellom de to triptanene i smertelindring etter to timer.

Sumatriptan vs. Zolmitriptan – Tre studier har sammenliknet zolmitriptan 5 mg med sumatriptan 50 mg (35, 26) eller 100 mg (34). Begge triptanene var like effektive i å gi smertelindring etter to timer.

Eletriptan – Fem studier sammenliknet eletriptan med innkapslet sumatriptan (28, 38, 39), naratriptan (40) og zolmitriptan (41). Signifikant flere pasienter fikk smertelindring etter to timer etter å ha tatt eletriptan 40 mg enn de som hadde tatt innkapslet sumatriptan 100 mg ($p < 0.05$ og $p < 0.0001$) eller de som tok innkapslet naratriptan 2.5 mg ($p < 0.01$).

Almotriptan vs. Zolmitriptan – En studie sammenliknet almotriptan 12.5 mg med zolmitriptan 2.5 mg (28). Det var ingen forskjell mellom disse i å indusere smertelindring etter to timer.

- Det var ingen signifikant forskjell mellom rizatriptan 10 mg, rizatriptan 5 mg, sumatriptan 100 mg, zolmitriptan 2.5 mg og almotriptan 12.5 mg i å gi smertelindring etter to timer.
- Rizatriptan 10 mg var signifikant bedre enn naratriptan 2.5 mg i å gi smertelindring etter to timer.
- Eletriptan 40 mg var signifikant bedre enn innkapslet naratriptan 2.5 mg og innkapslet sumatriptan 100 mg i å gi smertelindring etter to timer.

3.3.4 Bortfall av hodepinesymptomer etter to timer

Tabellen nedenfor oppsummerer studiene som rapporterte andel av pasienter som var smertefrie etter to timer. Denne andelen var signifikant høyere i gruppen som fikk rizatriptan 10 mg enn i gruppene som fikk naratriptan 2.5 mg ($p < 0.001$) (29), sumatriptan 100 mg ($p < 0.05$) (32) eller zolmitriptan 2.5 mg ($p < 0.05$) (31). For sumatriptan 100 mg og zolmitriptan 5 mg var det ingen signifikant forskjell når det gjaldt å gi smertefrihet innen to timer (34). Eletriptan 40 mg var bedre enn innkapslet sumatriptan

100 mg i to av tre studier ($p < 0.05$ og $p < 0.0001$), innkapslet naratriptan 2.5 mg ($p < 0.001$) og innkapslet zolmitriptan 2.5 mg ($p < 0.0001$) i å gi smertefrihet etter to timer (38-41). Almotriptan 12.5 mg og zolmitriptan 2.5 mg hadde sammenliknbar effekt i å gi smertefrihet etter to timer og effekten var i samme størrelsesorden som ved bruk av rizatriptan 10 mg (28).

- Rizatriptan 10 mg var signifikant bedre enn naratriptan 2.5 mg, sumatriptan 100 mg og zolmitriptan 2.5 mg i å gi smertefrihet etter to timer.
- Det var ingen påvisbar forskjell mellom almotriptan 12.5 og zolmitriptan 2.5 mg i å gi smertefrihet etter to timer.
- Det var ingen sikker forskjell mellom sumatriptan 100 mg og zolmitriptan 5 mg i å gi smertefrihet etter to timer.
- Eletriptan 40 mg var signifikant bedre enn innkapslet naratriptan 2.5 mg, sumatriptan 100 mg og zolmitriptan 2.5 mg i å gi smertefrihet etter to timer.

Tabell 6 Smertefrihet etter 2 timer (% pasienter)

Ref.	P verdi	A12,5	E40	E80	N2,5	R5	R10	S50	S100	Z2,5	Z5
Bomhof (29)	<0.001				20.7		44.8				
Pascual (31)	<0.05						43.2			35.6	
Tfelt-Hansen (32)	<0.05					25	40		33		
Lines (33)	NS					22		28			
Geraud (34)	NS								30		29
Gruffyd-Jones (36)	NS							35.3		32.4	36
Goadsby (37)	<0.05		29	37					23		
Sandrini* (38)	<0.05		31	37				19	18		
Sandrini* (38)	<0.0005		31	37				19	18		
Matthew* (39)	<0.0001		36						27		
Garcia-Ramos* (40)	<0.001		35		18						
Steiner* (41)	<0.0001		32	44						26	
Allais (28)	NS	45.6								48.5	

*Studier med ensidig innkapsling av eletriptan komparator (S50, S100, N2.5 og Z2.5)

3.3.5 Tilbakefall av hodepine innen 24 timer

Som endepunkt fortsatt smertefrihet etter 24 timer, brukte Drug Class oversikten en definisjon som inkluderte pasienter som var smertefrie etter to timer og som ikke fikk tilbakefall av hodepine eller trengte tilleggsmedikasjon innen 24 timer etter første dose. Se detaljer for de enkelte direkte sammenlikningene som er utført i tabell 7. Som det fremgår av tabellen var det en studie (35) som

viste signifikante forskjeller mellom to triptaner og denne studien sammenliknet to doser som ikke er ekvipotente (sumatriptan 25 mg og zolmitriptan 2.5 mg). De andre studiene som viste signifikante forskjeller mellom to triptaner var alle utført med innkapslet komparator (38-41) og har derfor begrenset dokumentasjonsverdi (tabell 7). For de andre direkte sammenlikningene ble det ikke funnet noen signifikant forskjell mellom de enkelte triptanene i å opprettholde smertefrihet etter 24 timer.

Tabell 7 Fortsatt smertefrihet etter 24 timer (% pasienter)

Ref.	P verdi	A12.5	E40	E80	N2.5	R10	S25	S50	S100	Z2.5	Z5
Havanka (30)	Ikke rapportert				48				44		
Bomhof (29)	Ikke rapportert				21	33					
Pascual (31)	Ikke rapportert					28				29	
Gallagher (35)	<0.001						33.1			40.7	42.5
Gruffyd-Jones (36)	Ikke rapportert							30.6		30.3	29.9
Goadsby* (37)	NS		34	32					33		
Sandrini* (38)	0.005		50	54				34	38		
Mathew* (39)	<0.001		34						43		
Garcia-Ramos*(40)	<0.05		38		27						
Steiner* (41)	<0.001			47						35	
Steiner* (41)	<0.01		44							35	
Allais (28)	NS	35.9								38.1	

*Studier med ensidig innkapsling av eletriptan komparator (S50, S100, N2.5 og Z2.5)

- Det er ingen påvisbar forskjell i effekt av rizatriptan 10 mg, naratriptan 2.5 mg og zolmitriptan 2.5 mg når det gjelder fortsatt smertefrihet etter 24 timer.
- Det er ingen signifikant forskjell mellom sumatriptan 100 mg og naratriptan 2.5 mg på fortsatt smertefrihet etter 24 timer.
- Rizatriptan 10 mg er ikke direkte sammenliknet med sumatriptan 100 mg for fortsatt smertefrihet etter 24.
- Eletriptan 40 mg er signifikant bedre enn innkapslet sumatriptan 100 mg, naratriptan 2.5 mg og zolmitriptan 2.5 mg for fortsatt smertefrihet etter 24 timer.

- Det er ingen signifikant forskjell mellom almotriptan 12.5 mg og zolmitriptan 2.5 mg for fortsatt smertefrihet etter 24 timer.

3.4 Uønskede medisinske hendelser

Det fantes ingen direkte sammenliknende studier som beskrev alvorlige livstruende bivirkninger. Imidlertid har triptaner vært på markedet i flere år og det finnes god oversikt over rapporterte bivirkninger i det enkelte triptans preparatomtale (44). Vi har ikke vurdert bivirkninger meldt til Relis/Statens legemiddelverk gjennom spontanrapporteringssystemet i denne rapporten.

De viktigste beskrevne bivirkninger for triptaner er brystmerter (tetthet i brystet) og symptomer fra sentral nerve systemet som inkluderer nummenhet, trøtthet, slapphet og svimmelhet. Samlet sett vil mellom 20 og 60 % av pasientene erfare en eller annen bivirkning av triptaner i løpet av de første 24 timene etter inntak av medikamentet. Rapporterte bivirkningsfrekvenser i sammenliknende studier er oppsummert i tabell 8. Studiene rapporterer ulikt om bivirkningene er relatert til legemiddelet eller ikke, noe som vanskeliggjør sammenlikningene.

Tabell 8 Bivirkninger rapportert i sammenliknende studier (% pasienter)

Ref.	A12.5	E40	E80	N2.5	R5	R10	S25	S50	S100	Z2.5	Z5
Havanka (30)				21					26		
Bomhof (29)				29		39					
Pascual (31)						31				39	
Tfelt-Hansen (32)					27	33			41		
Geraud (34)									57		58
Gallagher (35)							43.8	52.4		51.4	56.7
Gruffyd-Jones (36)								34.4		34.8	37.7
Goadsby* (37)		35	51						40		
Mathew* (39)		31							37		
Garcia-Ramos* (40)		31		28							
Steiner* (41)		30	42							34	
Allais (28)	19.2									21	

*Studier med ensidig innkapsling av eletriptan komparator (S50, S100, N2.5 og Z2.5)

Studiene inkludert i denne rapporten viste enkelte signifikante forskjeller mellom de ulike triptanene i forhold til brystmerter (tetthet i brystet) som er en vanlig bivirkning av triptaner. Det var en studie som rapporterte brystmerter hyppigere for pasienter som fikk sumatriptan 100 mg enn hos de som fikk rizatriptan 5 mg (6 % vs 1 %; $p < 0.05$) (32), men det var ingen signifikant forskjell mellom de som fikk sumatriptan 100 mg og rizatriptan 10 mg (6 % vs 3 %) for rapporterte brystmerter. Når det gjaldt bivirkninger rapportert fra sentral nerve systemet viste studiene ingen signifikant forskjell.

Forekomsten av svimmelhet, nummenhet og tretthet var tilnærmet lik i de sammenliknende studiene og ble rapportert til å være mellom 5 og 10 % for svimmelhet, 2-8 % for nummenhet og 2-8 % for tretthet for alle triptanene. For slapphet viste en studie at denne bivirkningen forekom hyppigere hos pasienter som fikk sumatriptan 100 mg enn hos pasienter som fikk rizatriptan 5 mg (8 % vs 2 %; $p < 0.05$) (32), men det var ingen signifikant forskjell hos pasienter som fikk sumatriptan 100 mg og pasienter som fikk rizatriptan 10 mg (8 % vs 8 %). Samlet sett forekom slapphet hos mellom 2-11 % av pasientene som var med i studiene og mottok et triptan.

- Bivirkninger forekommer hos mellom 20-60 % av pasientene som bruker triptaner i direkte sammenliknende kliniske studier. Høyeste bivirkningsfrekvenser er rapportert for sumatriptan 100 mg, zolmitriptan 2.5 mg og zolmitriptan 5 mg. Laveste bivirkningsfrekvenser er rapportert for almotriptan 12.5 mg og naratriptan 2.5 mg.

4 Diskusjon

Triptaner har generelt vist seg som et trygt og effektivt terapivalg for migrenepasienter. Dette gjelder også ved menstruasjonsrelatert migrene. Triptaner har vært tilgjengelig for pasienter de siste femten årene og det er nå syv triptaner som har markedsføringstillatelse i Norge. Det har vært utført et stort antall kliniske utprøvinger med triptaner og flere meta-analyser av placebokontrollerte sammenlikninger viser at det er små forskjeller mellom de enkelte triptanene i forhold til hvor raskt effekten inntreffer, hvor godt effekten holder seg og også på forekomst av bivirkninger (18, 25, 27). Problemet med meta-analyser av denne typen, er at man gjør indirekte sammenlikninger av placebokontrollerte studier for å kunne si noe om den relative effekten av de enkelte triptaner. Dette er imidlertid bare mulig å gjøre gjennom og utføre kliniske studier som direkte sammenlikner to eller flere av triptanene. Direkte sammenliknende studier vil også gjenspeile vanlig klinisk hverdag på en bedre måte idet man ofte sammenlikner et nytt legemiddel med det beste gjeldende behandlingsalternativ.

Mandatet for dette oppdraget var å forsøke å oppsummere effekt og sikkerhet av triptaner i direkte sammenliknende studier med to eller flere triptaner, og undersøke om det var noen kvalitative forskjeller mellom dem. Seks av triptanene har vært sammenliknet i slike studier, men for frovatriptan foreligger det ingen direkte sammenlikninger med andre triptaner.

4.1 Generell diskusjon av dokumentasjonsgrunnlaget med hensyn til effekt

Vi har oppsummert direkte sammenliknende studier av triptaner som ble identifisert gjennom søk etter systematiske oversikter og et supplerende søk etter randomiserte kontrollerte studier som dekket tidspunktet etter den siste oversikten. Relativt mange studier er utført, men få har blitt publisert i fagfelle baserte tidsskrift og fyller kravene til kvalitet. Vi identifiserte 16 direkte sammenliknende studier som var av en slik kvalitet at vi kunne inkludere dem i denne oversikten.

Vi har forsøkt å sammenstille resultatene for de aktuelle endepunkt som dekker rask innsettende virkning og vedvarende og god effekt. Det er få sammenlikninger av effekt (smertelindring og smertefrihet) etter en halv time (2 studier, 1886 pasienter) og etter en time (5 studier, 4901 pasienter), mens alle studiene (19343 pasienter) har sammenliknet effekt etter to timer som vanligvis var det primære endepunktet i studien. Vedvarende effekt etter 24 timer er undersøkt i 11 av studiene, som

omfattet 12853 pasienter. Tabell 9 viser oppsummert dokumentasjonsgrunnlaget med vekt på terapeutisk likeverdige sammenlikninger.

Tabell 9: Samlet dokumentasjon av sammenlikninger av triptaner i direkte sammenliknende studier

Sammenlikning	Kvalitet	Konklusjon for endepunkt
Rizatriptan 10 mg vs. Sumatriptan 100 mg (32)	Høy N=1268	R > S; 1 time smertelindring (p<0.05) R = S; 1 time smertefrihet R = S; 2 timer smertelindring R > S; 2 timer smertefrihet (p<0.05) Ikke sammenliknet for fortsatt smertefrihet etter 24 timer Dokumentasjonen er utilstrekkelig for å veie totale fordeler mot ulemper av Rizatriptan 10 mg versus Sumatriptan 100 mg.
Rizatriptan 10 mg vs. Naratriptan 2.5 mg (29)	Høy N=618	R > N; 1 time smertelindring (p<0.029) R > N; 1 time smertefrihet (p<0.05) R > N; 2 timer smertelindring (p<0.001) R > N; 2 timer smertefrihet (p<0.001) R = N; fortsatt smertefrihet etter 24 timer
Rizatriptan 10 mg vs. Zolmitriptan 2.5 mg (31)	Høy N=882	R = Z; 2 timer smertelindring R > Z; 2 timer smertefrihet (p<0.05) R = Z; fortsatt smertefrihet etter 24 timer
Zolmitriptan 5 mg vs. Sumatriptan 100 mg (34)	Høy N=1311	God dokumentasjon på at det ikke er noen kvalitativ forskjell i effekt.
Naratriptan 2.5 mg vs. Sumatriptan 100 mg (30)	Høy N=643	God dokumentasjon på at det ikke er noen kvalitativ forskjell i effekt.
Eletriptan vs. andre Triptaner (37-41)	Middels N=6423	Dokumentasjon fra fem studier er utilstrekkelig til å bedømme sammenliknende effekt av eletriptan mot sumatriptan, naratriptan eller zolmitriptan pga. ensidig innkapsling av komparator.
Almotriptan 12.5 mg vs. Zolmitriptan 2.5 mg (28)	Høy N=255	God dokumentasjon på at det ikke er noen kvalitativ forskjell i effekt.
Frovatriptan 2.5 mg		Ingen direkte sammenliknende studier utført

Rizatriptan 10 mg viser signifikant bedre effekt enn sumatriptan 100 mg, naratriptan 2.5 mg og zolmitriptan 2,5 når det gjelder å gi rask smertelindring og smertefrihet to timer etter inntak av legemiddel. Dette er viktig for å kunne kupere et migreneanfall tidlig slik at pasienten kan fortsette med sine vanlige gjøremål og ikke være så lenge ute av aktivitet.

Etter 24 timer er det ingen signifikant forskjell mellom rizatriptan 10 mg, naratriptan 2.5 mg og zolmitriptan 2.5 mg på hvor stor andel av pasientene som fortsatt er smertefrie og det betyr at anfallet gikk effektivt over og pasienten slapp tilbakefall av sine hodepinesymptomer. Rizatriptan 10 mg er ikke direkte sammenliknet med sumatriptan 100 mg for fortsatt smertefrihet etter 24 timer slik at dokumentasjonen er utilstrekkelig til å veie totale fordeler mot ulemper for denne sammenlikningen.

Det er for øvrig god dokumentasjon på at det ikke er noen kvalitativ forskjell mellom zolmitriptan 5 mg, sumatriptan 100 mg og naratriptan 2,5 mg på rask innsettende effekt og fortsatt smertefrihet etter 24 timer. Det er også god dokumentasjon på at det ikke er noen kvalitativ forskjell i effekt mellom almotriptan 12.5 mg og zolmitriptan 2.5 mg på rask innsettende effekt og smertefrihet etter 24 timer.

Den dokumentasjonen som foreligger på eletriptan 40 mg sammenliknet med andre triptaner er utilstrekkelig til å bedømme sammenliknende effekt, da studiene ble utført med ensidig innkapsling av sammenlikningspreparatet.

4.2 Generell diskusjon av dokumentasjonsgrunnlaget med hensyn til sikkerhet

Det er god dokumentasjon i 12 direkte sammenliknende studier (13381 pasienter) med kort oppfølgingstid (24 timer) for at det ikke er noen kvalitativ forskjell i rapporterte bivirkninger (brystsmerter, press i brystet, tretthet, svimmelhet, slapphet og nummenhet) for de enkelte triptanene (almotriptan 12.5, eletriptan 40 mg, naratriptan 2.5 mg, rizatriptan 10 mg, sumatriptan 100 mg og zolmitriptan 2.5 og 5 mg). Frovatriptan er ikke undersøkt i direkte sammenliknende studier. Bivirkningsfrekvensen er derimot noe varierende og forekommer hos mellom 20-60 % av pasientene som bruker triptaner i direkte sammenliknende studier. Høyeste bivirkningsfrekvenser er rapportert for sumatriptan 100 mg, zolmitriptan 2.5 mg og zolmitriptan 5 mg. Laveste bivirkningsfrekvenser i disse studiene er rapportert for almotriptan 12.5 mg og naratriptan 2.5 mg.

4.3 Generell diskusjon av direkte sammenliknende studier med tanke på doser, endepunkt og preferanser

Denne oversikten avdekker flere punkter hvor fremtidige sammenliknende studier kan bli bedre. For det første er det slående hvor få av studiene som faktisk sammenlikner terapeutisk likeverdige doser (anbefalte doser). Deretter bør fremtidige studier heller sammenlikne sammensatte endepunkt bestående av flere aspekter ved triptan-behandling enn slik som i dag med et primært endepunkt og selektiv rapportering av sekundære endepunkt. Slike sammensatte endepunkt bør bestå av flere fasetter av enkelt anfalls effektevaluering, slik som 1 time respons/smertefrihet, 2 timer respons/smertefrihet, 24 timers respons/smertefrihet, bruk av tilleggsmedikasjon, bivirkninger, pasienttilfredshet, funksjon, konsistens gjennom flere anfall og livskvalitet. For det tredje bør det gjøres flere sammenlikninger mellom andre triptaner enn sumatriptan. Sist men ikke minst vil dokumentasjon av tidlig innsettende effekt av de enkelte triptaner samt dokumentasjon for effekt hos pasienter med mild migrene kunne gi bedre kunnskap om vanlig klinisk praksis, og gi et sterkere grunnlag for utarbeidelse av terapianbefalinger (45).

Siden det ikke kan vises store kvalitative forskjeller mellom de enkelte triptanene, betyr det at pasientenes preferanse kan tillegges stor vekt. Kliniske studier av grupper av pasienter tar ikke hensyn til individuelle forskjeller mellom pasienter og deres tilfredshet med sin migrene behandling. Hvilket medikament pasienten foretrekker avgjøres av flere faktorer, slik som effektivitet, tid til effekt, varighet, pålitelighet, tolerabilitet og bekvemmelighet ved bruk (46, 47). Det som er et godt triptan for en pasient kan være et dårlig valg for en annen pasient og betyr at flere triptaner bør være tilgjengelig for lege/pasient når en migrene pasient skal finne frem til sin individuelle tilpassede behandling. Et viktig hjelpemiddel i denne sammenheng kan være å bruke en pasientdagbok hvor anfallshyppighet, varighet, medikamentbruk og effekten herav føres inn (48). Dette er et nyttig verktøy for legen når det gjelder å finne frem til best tilpasset behandling for pasienten. Til syvende og sist må det være pasienten som foretrekker hva som virker best for henne eller ham ut fra en totalvurdering. Erfaringsmessig viser det seg at ulike migrenepasienter foretrekker ulike triptaner, oftest på bakgrunn av effekt og bivirkninger.

5 Konklusjoner

Vi har foretatt en omfattende systematisk gjennomgang av det eksisterende dokumentasjonsgrunnlaget med hovedvekt på eksisterende systematiske oversikter av direkte sammenliknende studier.

- Rizatriptan 10 mg viser signifikant bedre effekt enn sumatriptan 100 mg, naratriptan 2.5 mg og zolmitriptan 2,5 når det gjelder å gi smertefrihet to timer etter inntak av legemiddel.
- Det er ingen signifikant forskjell mellom rizatriptan 10 mg, naratriptan 2.5 mg og zolmitriptan 2.5 mg når det gjelder fortsatt smertefrihet etter 24 timer.
- Rizatriptan 10 mg er ikke direkte sammenliknet med sumatriptan 100 mg for fortsatt smertefrihet etter 24 timer slik at dokumentasjonen er utilstrekkelig til å veie totale fordeler mot ulemper for denne sammenlikningen.
- Det er ingen signifikant forskjell mellom almotriptan 12.5 mg og zolmitriptan 2.5 mg i å gi smertefrihet etter to timer og fortsatt smertefrihet etter 24 timer.
- Det er ingen signifikant forskjell mellom sumatriptan 100 mg og naratriptan 2.5 mg i å gi smertefrihet etter to timer og fortsatt smertefrihet etter 24 timer.
- Dokumentasjon fra fem studier er utilstrekkelig til å bedømme sammenliknende effekt av eletriptan mot sumatriptan, naratriptan eller zolmitriptan pga. ensidig innkapsling av komparator.
- Direkte sammenliknende studier av triptaner med kort oppfølgingstid (de første 24 timer) viste at bivirkninger forekommer hos 20-60 % av pasientene. Høyeste bivirkningsfrekvenser er rapportert for sumatriptan 100 mg, zolmitriptan 2.5 mg og zolmitriptan 5 mg. Laveste bivirkningsfrekvenser er rapportert for almotriptan 12.5 mg og naratriptan 2.5 mg.
- Det er ingen direkte sammenliknende studier av triptaner som rapporterer alvorlige, livstruende bivirkninger.
- Det er ikke utført direkte sammenliknende studier med frovatriptan.

6 Referanser

1. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* 2004;1:9-160.
2. Lipton RB, Bigal ME, Kolodner K, Stewart WF, Liberman JN, Steiner TJ. The family impact of migraine: population-based studies in the USA and UK. *Cephalalgia* 2003;23(6):429-40.
3. Dueland AN, Leira R, Cabelli ST. The impact of migraine in psychological well-being of young women and their communication with physicians about migraine: a multinational study. *Curr med Res Opin* 2005;21(8):1297-305.
4. Stewart W, Linet M, Celentano D et al. Age and sex specific incidence rates of migraine with and without visual aura. *Am J Epidemiol* 1991;134:1111-20.
5. Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. epidemiology of headache in a general population – a prevalence study. *J Clin Epidemiol*. 1991;44:1147-57.
6. Lipton RB, Scher AI, Kolodner K, Liberman J, Steiner TJ, Stewart WF. Migraine in the United States: Epidemiology and patterns of health care use. *Neurology* 2002;58(6):885-94.
7. Dahlof C, Linde M. One-year prevalence of migraine in Sweden: a population-based study in adults. *Cephalalgia* 2001;21(6):664-71.
8. Berg J, Stovner LJ. Cost of migraine and other headaches in Europe. *Eur J Neurol* 2005;12 Supl 1:59-62.
9. Tfelt-Hansen P, Saxene PR, Dahlof C, Pascual J, Lainez M, Henry P et al. Ergotamine in the acute treatment of migraine: a review and European consensus. *Brain* 2000;123(Pt1):9-18.
10. Adelman JU, Lewit EJ. Comparative aspects of triptans in treating migraine. *Clin Corner*. 2001;4(3):53-61.
11. Rapoport AM, Tepper SJ. All triptans are not the same. *J Headache Pain*. 2001;2(SUPPL. 1):S87-S92
12. Pini LA, Cicero AFG. Triptans: The experience of a clinical pharmacologist in clinical practice. *J Headache Pain*. 2001;2(SUPPL. 1):S103-S106.
13. Zanchin G, Dainese F, Mainardi F, Maggioni F. Clinical experience with triptans. *J Headache Pain*. 2001;2(SUPPL. 1):S107-S112.
14. Salonen R, Scott A. Triptans: do they differ? *Curr Pain Headache Rep*. 2002;6(2):133-139.
15. Belsey J. The clinical and financial impact of oral triptans in the management of migraine in the UK: A systematic review. *J Med Econ*. 2000;3:35-47.
16. Pham B. A systematic review of the use of triptans in acute migraine. *Can J Neurol Sci*. 2001;28(3):272.
17. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet*.

2001;358(9294):1668-1675.

18. Ferrari MD, Goadsby PJ, Roon KI, Lipton RB. Triptans (serotonin, 5-HT(1B/1D) agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. *Cephalalgia* 2002;22:633-58.
19. Glenny AM, Altman DG, Song F, et al. Indirect Comparisons of Competing Interventions. *Health Technol Assess.* 2005;9(26).
20. www.kunnskapssenteret.no
21. Bjørndal A et al. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. 2005.
22. Oldman AD, Smith LA, McQuay HJ, Moore RA. Rizatriptan for acute migraine. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2001(3):CD003221.
23. Smith LA, Oldman AD, McQuay HJ, Moore RA. Eletriptan for acute migraine. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2001(3):CD003224.
24. McCrory DC, Gray RN. Oral sumatriptan for acute migraine. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2003(3):CD002915.
25. Oldman AD, Smith LA; McQuay HJ, Moore RA. Pharmacological treatments for acute migraine: quantitative systematic review. *Pain.* 2002;97(3):247-57.
26. Helfand M, Peterson K. Drug Class Review of Triptans. Final report update 3. November 2005.
27. Mandema JW, Cox E, Alderman J. Therapeutic benefit of eletriptan compared to sumatriptan for the acute relief of migraine pain – results of a model-based meta-analysis that accounts for encapsulation. *Cephalalgia* 2002;25:715-25.
28. Allais G, Acuto G, Cabarrocas X, Esbri R, Benedetto C, Bussone G. Efficacy and tolerability of almotriptan versus zolmitriptan for the acute treatment of menstrual migraine. *Neurol Sci* 2006;27:193-97.
29. Bomhof M, Paz J, Legg N, Allen C, Vandormael K, Patel K. Comparison of rizatriptan 10 mg vs. naratriptan 2.5 mg in migraine. *Eur Neurol.* 1999;42(3):173-179.
30. Havanka H, Dahlof C, Pop PH, et al. Efficacy of naratriptan tablets in the acute treatment of migraine: a dose-ranging study. Naratriptan S2WB2004 Study Group. *Clin Ther.* 2000;22(8):970-980.
31. Pascual J, Vega P, Diener HC, Allen C, Vrijens F, Patel K. Comparison of rizatriptan 10 mg vs. zolmitriptan 2.5 mg in the acute treatment of migraine. Rizatriptan-Zolmitriptan Study Group. *Cephalalgia : an international journal of headache.* 2000;20(5):455-461.
32. Tfelt-Hansen P, Teall J, Rodriguez F, et al. Oral rizatriptan versus oral sumatriptan: a direct comparative study in the acute treatment of migraine. Rizatriptan 030 Study Group. *Headache.* 1998;38(10):748-755.
33. Lines C, Visser WH, Vandormael K, Reines S. Rizatriptan 5mg versus sumatriptan 50mg in the acute treatment of migraine. *Headache.* 1997;37:319-320.

34. Geraud G, Olesen J, Pfaffenrath V, et al. Comparison of the efficacy of zolmitriptan and sumatriptan: issues in migraine trial design. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2000;20(1):30-38.
35. Gallagher RM, Dennish G, Spierings EL, Chitra R. A comparative trial of zolmitriptan and sumatriptan for the acute oral treatment of migraine. *Headache*. 2000;40(2):119-128.
36. Gruffyd-Jones K, Kies B, Middleton A, Mulder LJ, Rosjo O, Millson DS. Zolmitriptan versus sumatriptan for the acute oral treatment of migraine: a randomized, double-blind, international study. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2001;8(3):237-245.
37. Goadsby PJ, Ferrari MD, Olesen J, et al. Eletriptan in acute migraine: A double-blind, placebo-controlled comparison to sumatriptan. *Neurology*. 2000;54(1):156-163.
38. Sandrini G, Farkkila M, Burgess G, Forster E, Haughie S, Eletriptan Steering C. Eletriptan vs sumatriptan: a double-blind, placebo-controlled, multiple migraine attack study. *Neurology*. 2002;59(8):1210-1217.
39. Mathew NT, Schoenen J, Winner P, Muirhead N, Sikes CR. Comparative efficacy of eletriptan 40 mg versus sumatriptan 100 mg. *Headache*. 2003;43(3):214-222.
40. Garcia-Ramos G, MacGregor EA, Hilliard B, Bordini CA, Leston J, Hettiarachchi J. Comparative efficacy of eletriptan vs. naratriptan in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2003;23(9):869-876.
41. Steiner TJ, Diener HC, MacGregor EA, Schoenen J, Muirheads N, Sikes CR. Comparative efficacy of eletriptan and zolmitriptan in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2003;23(10):942-952.
42. Loder E, Boyle D, Wang L, et al. Comparison of preference for rizatriptan 10 mg or sumatriptan 50 mg tablet for the acute treatment of migraine. *Jns*. 2001;187(Suppl 1).
43. Kolodny A, Polis A, Battisti WP, Johnson-Pratt L, Skobieranda F, Rizatriptan Protocol 052 Study G. Comparison of rizatriptan 5 mg and 10 mg tablets and sumatriptan 25 mg and 50 mg tablets. *Cephalalgia*. Jul 2004;24(7):540-546.
44. www.legemiddelverket.no
45. Schuurmans A, van Weel C. Pharmacologic treatment of migraine: Comparison of guidelines. *Can Fam Physician* 2005;51:838-43.
46. Dahlof C. Assessing patient preference in migraine treatment. *Cephalalgia* 2001;21(8):791-5.
47. Lipton RB, Cutrer FM, Goadsby PJ, Ferrari MD, Dodick DW, McCrory D et al. How treatment priorities influence triptan preferences in clinical practice: perspectives of migraine sufferers, neurologists and primary care physicians. *Curr Med Res Opin* 2005;21(3):413-24.
48. Baos V, Ester F, Castellanos A, Nocea G, Caloto MT, Gerth WC, on behalf of the I-max study group. Use of structured migraine diary improves patient and physician communication about migraine disability and treatment outcomes. *Int J Clin Pract* 2005;59(3):281-86.

7 Vedlegg

Vedlegg 1. Søkestrategier ved databasesøk

Triptaner: søkestrategi i Medline

Database: Ovid Medline (1966 to August Week 4 2006)

Dato: 01.09.2006

Antall treff: 106

Kommentarer: Avgrenset søket til 2005-2006.

1. serotonin agonist\$.tw.
2. (5-ht-1 or 5 ht 1 or 5ht1 or 5ht-1 or 5 ht-1).tw.
3. 5-hydroxytryptamine 1b receptor\$.tw.
4. serotonin 1d beta receptor\$.tw.
5. serotonin 1dbeta receptor\$.tw.
6. serotonin 1d receptor\$.tw.
7. 5-hydroxytryptamine 1d receptor.tw.
8. serotonin 1d alpha receptor\$.tw.
9. serotonin 1dalpha receptor\$.tw.
10. triptan\$.tw.
11. tryptamin\$.tw.
12. sumatriptan.tw.
13. imitrex.tw.
14. imigran.tw.
15. sumadol.tw.
16. sumigrene.tw.
17. zolmitriptan.tw.
18. zomig.tw.
19. zomigon.tw.
20. ascotop.tw.
21. rizatriptan.tw.
22. maxalt.tw.
23. almotriptan.tw.
24. axert.tw.
25. almogran.tw.
26. eletriptan.tw.
27. relpax.tw.
28. frovatriptan.tw.
29. frova.tw.
30. migard.tw.
31. miguard.tw.
32. amerge.tw.
33. naratriptan.tw.
34. naramig.tw.
35. Serotonin Agonists/
36. Receptors, serotonin, 5-ht1/
37. Receptor, serotonin, 5-ht1a/
38. Receptor, serotonin, 5-ht1b/
39. Receptor, serotonin, 5-ht1d/
40. Tryptamines/
41. exp Receptors, Serotonin, 5-HT1/

42. Sumatriptan/
43. or/1-42
44. Migraine Disorders/
45. Migraine with Aura/
46. Migraine without Aura/
47. migrain\$.tw.
48. or/44-47
49. 43 and 48
50. randomized controlled trial.pt.
51. Randomized Controlled Trials/
52. Random Allocation/
53. Double-Blind Method/
54. Single-Blind Method/
55. clinical trial.pt.
56. exp clinical trials/ or intervention studies/ or (intervention\$ adj (stud\$4 or trial\$1)).tw.
57. (clinic\$ adj trial\$1).tw.
58. ((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.
59. PLACEBOS/
60. placebo\$.tw.
61. randomly allocated.tw.
62. (allocated adj2 random).tw.
63. or/50-62
64. case report.tw.
65. letter.pt.
66. historical article.pt.
67. review of reported cases.pt.
68. review, multicase.pt. or review.sh. or review.pt.
69. animal/
70. human/
71. 69 not (69 and 70)
72. or/64-68,71
73. 63 not 72
74. Meta-analysis/
75. meta analy\$.tw.
76. metaanaly\$.tw.
77. meta analysis.pt.
78. ((systematic or comprehensive or literature or quantitative or critical or integrative or evidence\$) adj2 (review\$1 or overview\$1)).tw.
79. literature study.tw.
80. (critical adj (appraisal or analysis)).tw.
81. exp Review Literature/
82. cochrane.ab.
83. medline.ab.
84. embase.ab.
85. (psychlit or psyclit).ab.
86. (psychinfo or psycinfo).ab.
87. (cinahl or cinhal).ab.
88. science citation index.ab.
89. bids.ab.
90. cancerlit.ab.
91. reference list\$.ab.
92. bibliograph\$.ab.
93. hand-search\$.ab.
94. relevant journals.ab.
95. manual search\$.ab.

96. selection criteria.ab.
97. data extraction.ab.
98. 96 or 97
99. review.pt.
100. 98 and 99
101. or/74-95,100
102. comment.pt.
103. letter.pt.
104. editorial.pt.
105. animal/
106. human/
107. 105 not (105 and 106)
108. or/102-104,107
109. 101 not 108
110. 73 or 109
111. 49 and 110

Triptaner: søkestrategi Cinahl

Database: Ovid Cinahl (1982 to August Week 4 2006)

Dato: 01.09.2006

Antall treff: 26

Kommentarer: Avgrenset søket til 2005-2006.

1. serotonin agonist\$.tw.
2. (5-ht-1 or 5 ht 1 or 5ht1 or 5ht-1 or 5 ht-1).tw.
3. 5-hydroxytryptamine 1b receptor\$.tw.
4. serotonin 1d beta receptor\$.tw.
5. serotonin 1dbeta receptor\$.tw.
6. serotonin 1d receptor\$.tw.
7. 5-hydroxytryptamine 1d receptor.tw.
8. serotonin 1d alpha receptor\$.tw.
9. serotonin 1dalpha receptor\$.tw.
10. triptan\$.tw.
11. tryptamin\$.tw.
12. sumatriptan.tw.
13. imitrex.tw.
14. imigran.tw.
15. sumadol.tw.
16. sumigrene.tw.
17. zolmitriptan.tw.
18. zomig.tw.
19. zomigon.tw.
20. ascotop.tw.
21. rizatriptan.tw.
22. maxalt.tw.
23. almotriptan.tw.
24. axert.tw.
25. almogran.tw.
26. eletriptan.tw.
27. relpax.tw.
28. frovatriptan.tw.
29. frova.tw.

30. migard.tw.
31. miguard.tw.
32. amerge.tw.
33. naratriptan.tw.
34. naramig.tw.
35. Serotonin Agonists/
36. Tryptamines/
37. Sumatriptan/
38. or/1-37
39. Migraine/
40. migrain\$.tw.
41. 39 or 40
42. 38 and 41
43. meta analysis/
44. metaanaly\$.tw.
45. meta analy\$.tw.
46. exp Literature Review/
47. systematic review.pt.
48. ((systematic or comprehensive or literature or quantitative or critical or integrative or evidence\$) adj2 (review\$1 or overview\$1)).tw.
49. literature study.tw.
50. (critical adj (appraisal or analysis)).tw.
51. cochrane.ab.
52. medline.ab.
53. embase.ab.
54. (psychlit or psyclit).ab.
55. (psychinfo or psycinfo).ab.
56. (cinahl or cinhal).ab.
57. science citation index.ab.
58. bids.ab.
59. cancerlit.ab.
60. reference list\$.ab.
61. bibliograph\$.ab.
62. hand-search\$.ab.
63. relevant journals.ab.
64. manual search\$.ab.
65. selection criteria.ab.
66. data extraction.ab.
67. 65 or 66
68. review.pt.
69. 67 and 68
70. or/43-64,69
71. editorial.pt.
72. letter.pt.
73. commentary.pt.
74. animals/
75. or/71-74
76. 70 not 75
77. exp Clinical trials/
78. clinical trial.pt.
79. (clinic\$ adj trial\$1).tw.
80. ((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.
81. Randomi?ed control\$ trial\$.tw.
82. Random assignment/
83. Random\$ allocat\$.tw.

84. Placebo\$.tw.
85. Placebos/
86. Quantitative studies/
87. Allocat\$ random\$.tw.
88. or/77-87
89. 88 or 76
90. 89 and 42
91. limit 90 to yr="2005 - 2006"

Triptaner: søkestrategi Embase

Database: Ovid Embase (1980 to 2006 Week 34)

Dato: 01.09.2006

Antall treff: 246

Kommentarer: Avgrenset søket til 2005-2006.

1. serotonin agonist\$.tw.
2. (5-ht-1 or 5 ht 1 or 5ht1 or 5ht-1 or 5 ht-1).tw.
3. 5-hydroxytryptamine 1b receptor\$.tw.
4. serotonin 1d beta receptor\$.tw.
5. serotonin 1dbeta receptor\$.tw.
6. serotonin 1d receptor\$.tw.
7. 5-hydroxytryptamine 1d receptor.tw.
8. serotonin 1d alpha receptor\$.tw.
9. serotonin 1dalpha receptor\$.tw.
10. triptan\$.tw.
11. tryptamin\$.tw.
12. sumatriptan.tw.
13. imitrex.tw.
14. imigran.tw.
15. sumadol.tw.
16. sumigrene.tw.
17. zolmitriptan.tw.
18. zomig.tw.
19. zomigon.tw.
20. ascotop.tw.
21. rizatriptan.tw.
22. maxalt.tw.
23. almotriptan.tw.
24. axert.tw.
25. almogran.tw.
26. eletriptan.tw.
27. relpax.tw.
28. frovatriptan.tw.
29. frova.tw.
30. migard.tw.
31. miguard.tw.
32. amerge.tw.
33. naratriptan.tw.
34. naramig.tw.
35. Serotonin Agonists/
36. Triptan Derivative/

37. Sumatriptan/
38. Sumatriptan Succinate/
39. Zolmitriptan/
40. Rizatriptan/
41. Almotriptan/
42. Eletriptan/
43. Frovatriptan/
44. Naratriptan/
45. or/1-44
46. Migraine/
47. Familial hemiplegic migraine/
48. Migraine aura/
49. Migraine with aura/
50. Migraine without aura/
51. Transformed migraine/
52. migrain\$.tw.
53. or/46-52
54. 45 and 53
55. Clinical Trial/
56. Randomized Controlled Trial/
57. Randomization/
58. Double Blind Procedure/
59. Single Blind Procedure/
60. Crossover Procedure/
61. PLACEBO/
62. placebo\$.tw.
63. randomi?ed controlled trial\$.tw.
64. rct.tw.
65. random allocation.tw.
66. randomly allocated.tw.
67. allocated randomly.tw.
68. (allocated adj2 random).tw.
69. single blind\$.tw.
70. double blind\$.tw.
71. ((treble or triple) adj blind\$.tw.
72. Prospective study/
73. or/55-72
74. Case study/
75. case report.tw.
76. Abstract report/
77. Letter/
78. Editorial/
79. Note/
80. Human/
81. Nonhuman/
82. ANIMAL/
83. Animal Experiment/
84. 81 or 82 or 83
85. 84 not (80 and 84)
86. or/74-79,85
87. 73 not 86
88. Systematic Review/
89. meta analysis/
90. metaanaly\$.tw.
91. meta analy\$.tw.

92. ((systematic or comprehensive or literature or quantitative or critical or integrative or evidence\$) adj2 (review\$1 or overview\$1)).tw.
93. literature study.tw.
94. (critical adj (appraisal or analysis)).tw.
95. cochrane.ab.
96. medline.ab.
97. embase.ab.
98. (psychlit or psyclit).ab.
99. (psychinfo or psycinfo).ab.
100. (cinahl or cinhal).ab.
101. science citation index.ab.
102. bids.ab.
103. cancerlit.ab.
104. reference list\$.ab.
105. bibliograph\$.ab.
106. hand-search\$.ab.
107. relevant journals.ab.
108. manual search\$.ab.
109. selection criteria.ab.
110. data extraction.ab.
111. 109 or 110
112. review.pt.
113. 111 and 112
114. or/88-108,113
115. editorial.pt.
116. letter.pt.
117. Animal/
118. Nonhuman/
119. 117 or 118
120. Human/
121. 119 not (119 and 120)
122. or/115-116,121
123. 114 not 122
124. 87 or 123
125. 124 and 54
126. limit 125 to yr="2005 - 2007"

Triptaner: søkestrategi i Amed

Database: Ovid Amed (1985 to August 2006)

Dato: 01.09.2006

Antall treff: 0

Kommentarer: Avgrenset søket til 2005-2006.

1. serotonin agonist\$.tw.
2. (5-ht-1 or 5 ht 1 or 5ht1 or 5ht-1 or 5 ht-1).tw.
3. 5-hydroxytryptamine 1b receptor\$.tw.
4. serotonin 1d beta receptor\$.tw.
5. serotonin 1dbeta receptor\$.tw.
6. serotonin 1d receptor\$.tw.
7. 5-hydroxytryptamine 1d receptor.tw.
8. serotonin 1d alpha receptor\$.tw.

9. serotonin 1alpha receptor\$.tw.
10. triptan\$.tw.
11. tryptamin\$.tw.
12. sumatriptan.tw.
13. imitrex.tw.
14. imigran.tw.
15. sumadol.tw.
16. sumigrene.tw.
17. zolmitriptan.tw.
18. zomig.tw.
19. zomigon.tw.
20. ascotop.tw.
21. rizatriptan.tw.
22. maxalt.tw.
23. almotriptan.tw.
24. axert.tw.
25. almogran.tw.
26. eletriptan.tw.
27. relpax.tw.
28. frovatriptan.tw.
29. frova.tw.
30. migard.tw.
31. miguard.tw.
32. amerge.tw.
33. naratriptan.tw.
34. naramig.tw.
35. or/1-34
36. migraine/
37. migrain\$.tw.
38. or/36-37
39. 35 and 38
40. randomized controlled trials/
41. random allocation/
42. double blind method/
43. single-blind method/
44. exp clinical trials/
45. (clin\$ adj25 trial\$).tw.
46. ((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj25 (blind\$ or mask\$ or dummy)).tw.
47. placebos/
48. placebo\$.tw.
49. random\$.tw.
50. research design/
51. prospective studies/
52. cross over studies/
53. meta analysis/
54. (meta?analys\$ or systematic review\$).tw.
55. control.tw.
56. (multicenter or multicentre).tw.
57. (multi-center or multi-centre).tw.
58. ((study or studies or design\$) adj25 (factorial or prospective or intervention or crossover or cross-over or quasi-experiment\$)).tw.
59. follow up studies/
60. 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59
61. meta analysis/

62. meta analy\$.tw.
63. metaanaly\$.tw.
64. meta analysis.pt.
65. ((systematic or comprehensive or literature or quantitative or critical or integrative or evidences\$) adj2 (review\$1 or overview\$1)).tw.
66. literature study.tw.
67. (critical adj (appraisal or analysis)).tw.
68. evidence based medicine/
69. cochrane.ab.
70. medline.ab.
71. embase.ab.
72. (psychlit or psychlit).ab.
73. (psychinfo or psycinfo).ab.
74. (cinahl or cinhal).ab.
75. science citation index.ab.
76. bids.ab.
77. cancerlit.ab.
78. reference list\$.ab.
79. bibliograph\$.ab.
80. hand-search\$.ab.
81. relevant journals.ab.
82. manual search\$.ab.
83. selection criteria.ab.
84. data extraction.ab.
85. 83 or 84
86. review.pt.
87. 85 and 86
88. or/61-82,87
89. comment.pt.
90. letter.pt.
91. editorial.pt.
92. or/89-91
93. 88 not 92
94. 60 or 93
95. 39 and 94

Vedlegg 2. Kritisk vurdering av systematiske oversiktsartikler¹

		JA	UKLART DELVIS	NEI
1	Beskriver forfatterne klart hvilke metoder de brukte for å finne kunnskapsgrunnlaget (primærforskningen) ut fra problemstillingen(e) gitt?			
2	Er litteratursøket så omfattende at det er sannsynlig at alle studier er funnet (språk, flere databaser, referanselister, forfattere/eksperter kontaktet)?			
3	Er det klart beskrevet hvilke kriterier som ble brukt for å bestemme hvilke studier som skulle inkluderes (design, deltakere, intervensjoner, endepunkter) ?			
4	Har forfatterne sikret seg mot systematiske skjevheter (bias) når de valgte ut studier (eksplisitte seleksjonskriterier, vurdering gjort av flere personer uavhengig av hverandre)?			
5	Har forfatterne klart beskrevet kriteriene de brukte for å vurdere validiteten av de inkluderte studiene?			
6	Er validiteten av alle studiene forfatterne refererer til i teksten vurdert ved hjelp av relevante kriterier (enten ved seleksjon av studier eller i analysen av studiene som blir sitert)?			
7	Har forfatterne klart beskrevet metodene de har brukt til å sammenfatte resultatene (for å konkludere)?			
8	Ble resultatene fra de ulike studiene sammenfattet forsvarlig i forhold til problemstillingen oversikten omhandler?			
9	Støttes forfatternes konklusjoner av data og/eller analyser beskrevet/ rapportert i oversikten?			
10	Hvordan vil du rangere den vitenskapelige kvaliteten i denne oversikten?	Lav	Moderat	Høy

Scientific Quality assessment of Review

Fra EPOC (revised version):

Summary score A (innhenting av data) omhandler de første seks spørsmål som gjelder søk, inklusjon og vurdering av validitet av studier i oversikten. Hvis "uklart/ delvis" er brukt én eller flere ganger på spørsmål 1-6, har oversikten i beste fall middels/ moderat kvalitet. Hvis "nei" alternativet er brukt på spørsmål 2, 4 eller 6, er det sannsynlig at metodisk kvalitet er lav.

Summary score B (analyse av data) omhandler spørsmål 7-9 og gjelder kombinasjon av data fra flere studier og analysen av funnene i studiene. Hvis "uklart/delvis" er brukt en eller flere

¹ Scientific Quality Assessment of Review, Cochrane EPOC group.
Oxman AD, Guyatt GH. Validation of an index of the quality of review articles. J Clin Epidemiol 1991a;44:1271-1278

ganger på spørsmål 7-9, er oversiktens metodiske kvalitet i beste fall moderat. Hvis ”nei” blir brukt på spørsmål 8, er det sannsynlig at oversikten har store begrensninger og lav metodisk kvalitet.

Samlet kvalitetsvurdering av studien (intern validitet)

Høy kvalitet (Ingen begrensninger)	Brukes hvis alle eller de fleste kriteriene fra sjekklisten er oppfylt. Dersom noen av kriteriene ikke er oppfylt, må det være veldig lite sannsynlig at studiens konklusjon påvirkes.
Middels kvalitet (Noen begrensninger)	Brukes hvis noen av kriteriene fra sjekklisten ikke er oppfylt og/eller der kriteriene ikke er tilfredsstillende beskrevet. Samlet vurdering tilsier at det er lite sannsynlig at studiens konklusjon påvirkes.
Lav kvalitet (Alvorlige begrensninger)	Brukes hvis få eller ingen kriterier fra sjekklisten er oppfylt og/eller ikke er tilfredsstillende beskrevet. Samlet vurdering tilsier at det er sannsynlig at studiens konklusjon kan forandres.

Vedlegg 3. Kritisk vurdering av randomiserte, kontrollerte studier²

		JA	UKLART	NEI
1	Er utvalget tilfeldig fordelt (randomisert) til tiltaks- og kontrollgruppe?			
2	Er denne randomiseringen skjult (skjult allokeringsprosedyre)?			
3	Er gruppene like ved oppstart av studien (lik fordeling av prognostiske faktorer?)			
4	Er gruppene behandlet likt bortsett fra for tiltaket som evalueres?			
5	Er deltakere/ pasienter uvitende (blindet) om hvilken gruppe de er i?			
6	Er behandlere uvitende om hvem som er i hvilken gruppe?			
7	Er den som vurderte resultatene og evt analyserte dataene uvitende om hvilken behandling deltakerne fikk?			
8	Er deltakerne analysert ut fra sin opprinnelige gruppe? (intention –to treat)?			
9	Er det gjort rede for alle deltakerne ved slutten av studien?			
10	Er alle relevante utfall/ endepunkter målt standardisert, gyldig og pålitelig?			
11	Hvor presise er resultatene? (Hva er konfidensintervallet eller p-verdiene?)			

Samlet kvalitetsvurdering av studien (intern validitet)

Høy kvalitet (Ingen begrensninger)	Brukes hvis alle eller de fleste kriteriene fra sjekklisten er oppfylt. Dersom noen av kriteriene ikke er oppfylt, må det være veldig lite sannsynlig at studiens konklusjon påvirkes
Middels kvalitet (Noen begrensninger)	Brukes hvis noen av kriteriene fra sjekklisten ikke er oppfylt og/eller der kriteriene ikke er tilfredsstillende beskrevet. Samlet vurdering tilsier at det er lite sannsynlig at studiens konklusjon påvirkes
Lav kvalitet (Alvorlige begrensninger)	Brukes hvis få eller ingen kriterier fra sjekklisten er oppfylt og/eller ikke er tilfredsstillende beskrevet. Samlet vurdering tilsier at det er sannsynlig at studiens konklusjon kan forandres

² Basert på Users' guides to the medical literature. Choosing Evidence Worksheet 1B1 Therapy www.usersguides.org

Vedlegg 4. Sammenliknende studier av triptaner inkludert i rapporten

Behandling	Forfatter, år	Design	Land	N	Utfall	Kvalitet
Naratriptan 2.5mg Sumatriptan 100mg Placebo	Havanka 2000	Multisenter, randomisert, enkel dose, dobbelt blindet, placebokontrollert studie.	Europa	643 88% kvinner	Smertelindring og smertefrihet ved fastsatte tidspunkt Funksjon, Tilleggsymptomer Bivirkninger	Middels
Rizatriptan 10 mg Naratriptan 2.5 mg	Bomhof 1999	Multisenter, randomisert, enkel dose studie.	Europa	618 84% kvinner	Smertelindring og smertefrihet ved fastsatte tidspunkt Funksjon, tilleggsymptomer, tilfredshet Bivirkninger	Høy
Rizatriptan 10 mg Zolmitriptan 2.5 mg	Pascual 2000	Multisenter, randomisert, enkle dose, dobbelt blindet studie	Internasjonal	882 83% kvinner	Smertelindring og smertefrihet ved fastsatte tidspunkt Funksjon, tilleggsymptomer, tilfredshet Bivirkninger	Høy
Rizatriptan 5 mg Rizatriptan 10 mg Sumatriptan 100 mg Placebo	Tfelt-Hansen 1998	Multisenter, enkel dose, dobbelt blindet RCT	Europa	1268 81% kvinner	Smertelindring og smertefrihet ved fastsatte tidspunkt Funksjon, tilleggsymptomer, tilfredshet Bivirkninger	Høy
Rizatriptan 5 mg Sumatriptan 50 mg Placebo	Lines 1997	Multisenter, enkel dose, dobbelt blindet RCT	Europa	792 80% kvinner	Smertelindring og smertefrihet ved fastsatte tidspunkt Bivirkninger	Middels
Sumatriptan 100 kg Zolmitriptan 5 mg Placebo	Geraud 2000	Multisenter, enkel dose, dobbelt blindet RCT	Europa Australia	1311 85% kvinner	Smertelindring og smertefrihet ved fastsatte tidspunkt Funksjon, tilleggsymptomer, Bivirkninger	Høy
Zolmitriptan 2.5 mg Zolmitriptan 5 mg Sumatriptan 25 mg Sumatriptan 50 mg	Gallagher 2000	Multisenter, gjentatt dose, dobbelt blindet RCT, 6 måneder studie	Europa	1212 85% kvinner	Smertelindring og smertefrihet ved fastsatte tidspunkt Bivirkninger	Middels

Zolmitriptan 2.5 mg Zolmitriptan 5 mg Sumatriptan 50 mg	Gruffyd-Jones 2001	Multisenter, dobbelt blindet RCT	International	1787 86% kvinner	Smertelindring og smertefrihet ved fastsatte tidspunkt Funksjon, tilleggsymptomer, tilfredshet Bivirkninger	Middels
Eletriptan 20 mg Eletriptan 40 mg Eletriptan 80 mg Sumatriptan 100 mg	Goadsby 2000	Multisenter, enkel dose, dobbelt blindet RCT	Europa Australia	849 82.1% kvinner	Smertelindring og smertefrihet ved fastsatte tidspunkt Funksjon, tilleggsymptomer, tilfredshet Bivirkninger	Middels Ensidig innkapslet sumatriptan
Eletriptan 40 mg Eletriptan 80 mg Sumatriptan 50 mg Sumatriptan 100 mg	Sandrini 2002	Multisenter, tre-anfall, dobbelt blindet RCT	Europa Canada Sør-Afrika	1008 88% kvinner	Smertelindring og smertefrihet ved fastsatte tidspunkt Bivirkninger	Middels, Ensidig innkapslet sumatriptan
Eletriptan 40 mg Sumatriptan 100 mg	Mathew 2003	Multisenter, enkel dose RCT	Internasjonal	2421 86,6% kvinner	Smertelindring og smertefrihet ved fastsatte tidspunkt Funksjon, tilleggsymptomer, tilfredshet Bivirkninger	Middels, Ensidig innkapslet sumatriptan
Eletriptan 40 mg Naratriptan 2.5 mg	Garcia-Ramos 2003	Multisenter, enkel dose, dobbelt blindet RCT	UK Latin Amerika	548 81% kvinner	Smertelindring og smertefrihet ved fastsatte tidspunkt Funksjon, tilleggsymptomer, tilfredshet Bivirkninger	Middels, Ensidig innkapslet naratriptan
Eletriptan 40 mg Eletriptan 80 mg Zolmitriptan 2.5 mg	Steiner 2003	Multisenter, enkel dose, dobbelt blindet RCT	Europa	1587 85% kvinner	Smertelindring og smertefrihet ved fastsatte tidspunkt Funksjon, tilleggsymptomer, tilfredshet Bivirkninger	Middels, Ensidig innkapslet zolmitriptan
Rizatriptan 10 mg Sumatriptan 50 mg	Loder 2001	Multisenter, randomisert, åpen, overkrysnings studie		384 82% kvinner	Smertelindring og smertefrihet ved fastsatte tidspunkt Bivirkninger	Middels
Rizatriptan 5 mg Rizatriptan 10 mg Sumatriptan 25 mg Sumatriptan 50 mg	Kolodny 2004	Multisenter, randomisert, placebokontrollert, dobbelt blindet, overkrysnings studie		2735 87% kvinner	Smertelindring og smertefrihet ved fastsatte tidspunkt Bivirkninger	Middels

Almotriptan 12.5 mg Zolmitriptan 2.5 mg	Allais 2006	Multisenter, enkel dose, dobbelt blindet RCT	Europa	255 kvinner	Smertelindring og smertefrihet ved fastsatte tidspunkt Funksjon, tilleggsymptomer, tilfredshet Bivirkninger	Høy
--	-------------	--	--------	-------------	---	-----

Vedlegg 5. Mottatte artikler fra legemiddelindustrien

Behandling	Forfatter, år	Design	Land	N	Primært endepunkt	Kommentar
Sammenlikninger av forskjellige triptaner	Ferrari MD et al 2001	Meta-analyse av 53 studier	Multicenter studier	24089	Studiene hadde forskjellige utfallsparmetre	Inkludert i Drug Class oversikten
Zolmitriptan 2.5 mg Zolmitriptan 5 mg Sumatriptan 50 mg	Gruffyd Jones K et al 2001	Dobbeltblindet RCT	Internasjonal	1522	Andel pasienter med hodepinerespons etter to timer.	Inkludert i Drug Class oversikten
Zolmitriptan 2.5 mg Zolmitriptan 5 mg Sumatriptan 25 mg Sumatriptan 50 mg	Gallagher RM et al 2000	Multisenter, gjentatt dose, dobbelt blindet RCT, 6 måneder studie	Europa	1212	Smertelindring og smertefrihet ved fastsatte tidspunkt Bivirkninger	Inkludert i drug Class oversikten
Sumatriptan 100 mg Zolmitriptan 5 mg Placebo	Geraud G et al 2000	Multisenter, enkel dose, dobbelt blindet RCT	Europa Australia	1311	Smertelindring og smertefrihet ved fastsatte tidspunkt Funksjon, tilleggsymptomer, Bivirkninger	Inkludert i Drug Class oversikten
Sammenlikninger av forskjellige triptaner	Lipton RB et al 2001	Post-hoc analyse	Multicenter	4000	Effekt på kvalme assosiert med migrene	Ikke inkludert, feil endepunkt
Eletriptan 40 mg Eletriptan 80 mg Zolmitriptan 2.5 mg	Steiner TJ et al 2003	Multisenter, enkel dose, dobbelt blindet RCT	Europa	1587	Smertelindring og smertefrihet ved fastsatte tidspunkt Funksjon, tilleggsymptomer, tilfredshet Bivirkninger	Inkludert i Drug Class oversikten
Rizatriptan 10 mg Zolmitriptan 2.5 mg	Pascual J et al 2000	Multisenter, randomisert, enkel dose, dobbelt blindet studie	Internasjonal	882	Smertelindring og smertefrihet ved fastsatte tidspunkt Funksjon, tilleggsymptomer, tilfredshet Bivirkninger	Inkludert i Drug Class oversikten
Eletriptan 20 mg Eletriptan 40 mg Eletriptan 80 mg	Goadsby PJ et al 2000	Multisenter, enkel dose, dobbelt blindet RCT	Europa Australia	849	Smertelindring og smertefrihet ved fastsatte tidspunkt Funksjon, tilleggsymptomer,	Inkludert i Drug Class oversikten

Sumatriptan 100 mg					tilfredshet Bivirkninger	
Eletriptan 40 mg Sumatriptan 100 mg	Mathew NT et al 2003	Multisenter, enkel dose RCT	Internasjonal	2421	Smertelindring og smertefrihet ved fastsatte tidspunkt Funksjon, tilleggsymptomer, tilfredshet Bivirkninger	Inkludert i Drug Class oversikten
Eletriptan 40 mg Eletriptan 80 mg Sumatriptan 50 mg Sumatriptan 100 mg	Sandrini G et al 2002	Multisenter, tre-anfall, dobbelblindet RCT	Europa Canada Sør-Afrika	1008	Smertelindring og smertefrihet ved fastsatte tidspunkt Bivirkninger	Inkludert i Drug Class oversikten
Eletriptan 40 mg Naratriptan 2.5 mg	Garcia-Ramos G et al 2003	Multisenter, enkel dose, dobbelblindet RCT	UK Latin Amerika	548	Smertelindring og smertefrihet ved fastsatte tidspunkt Funksjon, tilleggsymptomer, tilfredshet Bivirkninger	Inkludert i Drug Class oversikten
Eletriptan 40 mg	Goldstein J et al 2006	Åpen studie	USA	123	Smertelindring og smertefrihet ved fastsatte tidspunkt Funksjon, tilleggsymptomer, tilfredshet Bivirkninger	Ikke inkludert, ikke noen reell sammenlikning
Eletriptan 40 mg Sumatriptan 100 mg	Diener HC et al 2004	Meta-analyse av 3 RCT	Multi-senter studier		Smertelindring og smertefrihet ved fastsatte tidspunkt Funksjon, tilleggsymptomer, tilfredshet Bivirkninger	Ikke inkludert da alle tre direkte sammenliknende studiene er inkludert
Eletriptan 40 mg Sumatriptan 100 mg	Mandema JW et al 2005	Meta-analyse av 19 RCT	Multi-senter studier		Smertelindring og smertefrihet ved fastsatte tidspunkt Funksjon, tilleggsymptomer, tilfredshet Bivirkninger	Er allerede inkludert i rapporten
Rizatriptan 10 mg Sumatriptan 50 mg	Loder E et al 2001	Multisenter, randomisert, åpen, overkrysnings studie		384	Smertelindring og smertefrihet ved fastsatte tidspunkt Bivirkninger	Er inkludert i rapporten
Rizatriptan 10 mg Wafer Sumatriptan 50 mg	Pascual J et al 2001				Hva pasientene foretrekker	Ikke inkludert, feil endepunkt

Rizatriptan 10 mg wafer Eletriptan 40 mg	Lainez et al 2006	Multisenter, randomisert, åpen overkrysningsstudie			Hva pasientene foretrekker	Ikke inkludert, feil endepunkt
---	-------------------	--	--	--	----------------------------	--------------------------------