

Bizonyítékokon alapuló útmutató frissítése: Felnőtt betegek epizodikus migrénjének megelőzése gyógyszeres kezeléssel

A Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology és az American Headache Society beszámolója

S.D. Silberstein, MD,
FACP
S. Holland, PhD
F. Freitag, DO
D.W. Dodick, MD
C. Argoff, MD
E. Ashman, MD

Levelezési cím: American
Academy of Neurology:
guidelines@aan.com

KIVONAT

Célkitűzés: Korszerű bizonyítékokon alapuló ajánlások kidolgozása a migrén jellegű fejfájás prevenciósz kezelésére. Klinikai kérdés: Mely gyógyszeres kezelés bizonyítottan hatásos a migrén megelőzésében?

Módszerek: A szerzők 1999 júniusa és 2009 májusa között megjelent tanulmányokat elemeztek egy strukturált, áttekintő eljárás keretében, amelyben az Egyesült Államokban kapható különböző, migrén megelőzésére használt gyógyszerek hatékonyságát igazoló bizonyítékokat csoportosították.

Eredmények és ajánlások: A szerzők 284 közleménykivonatát tekintették át, amelyből 29 I. és II. osztályú közleményt vizsgáltak. A divalproex-nátrium, nátrium-valproát, topiramát, metoprolol, propranolol és timolol bizonyult hatékonynak a migrén megelőzésében, ezért ezek a szerek ajánlhatóak a migrénes rohamok gyakoriságának és súlyosságának csökkentésére (A-szint). A frovatriptán a menstruációval összefüggő migrén megelőzésében hatásos (A-szint). A lamotrigin hatástalan a megelőzésben (A-szint).

Eredeti megjelenés: *Neurology*[®] 2012;78:1337–1345

RÖVIDÍTÉSEK

AAN = American Academy of Neurology; **AE** = (adverse event) nemkívánatos esemény; **CI** = (confidence interval) konfidenciaintervallum; **ER** = (extended-release) nyújtott hatóanyag-leadású; **MAM** = (menstrually associated migraine) menstruációhoz kapcsolódó migrén; **PMP** = (perimenstrual period) menstruáció körüli időszak; **RCT** = (randomized controlled trial) randomizált, kontrollált klinikai vizsgálat.

**Kiegészítő adatok
a www.neurology.org
honlapon találhatóak**

Epidemiológiai tanulmányok szerint a migrénben szenvedő betegek 38%-a szorul megelőző kezelésre, de ezt jelenleg mindössze 3–13%-uknál alkalmazzák.¹ Az American Academy of Neurology (AAN) 2000-ben közzétett útmutatót a migrén megelőzéséről.^{2,3} Azóta újabb klinikai vizsgálatok jelentek meg a migrénprevenciósz kezelésekről hatékonyságáról és biztonságosságáról. Jelen útmutató ezeket az új bizonyítékokat használta fel a következő klinikai kérdés megválaszolására: A migrénben szenvedő betegek számára melyik az a gyógyszeres kezelés, amely bizonyítottan hatásos a megelőzésben, és amelyet a migrénes rohamok gyakoriságának csökkenése, a migrénes napok számának csökkenése és a rohamok súlyosságának mérséklődése jelez? Közleményünk célja a migrén megelőzésére szolgáló gyógyszeres kezelésekről biztonságosságuk és hatékonyságuk elemzése.

A botulinumtoxin alkalmazásáról más útmutatók adnak felvilágosítást.⁴ A 2008-ban megjelent útmutató tar-

almaz egy B-szintű ajánlást a botulinumtoxinra vonatkozóan, amely szerint valószínűleg hatástalan az epizodikus migrén kezelésében. Újabb útmutató kidolgozása folyamatban van. Jelen közlemény kísérője egy közlésre elfogadott, frissített útmutató a nem szteroid gyulladásgátlók⁵ és kiegészítő alternatív gyógymódok használatáról.⁵

AZ ANALITIKUS FOLYAMAT LEÍRÁSA

A kidolgozási folyamatban az AAN és az American Headache Society vett részt. Fejfájás- és módszertani szakértőkből álló szerzői testület vizsgálta meg a bizonyítékokat. A MEDLINE, PsycINFO és CINAHL adatbázisokban végzett számítógépes kereséssel azonosítottuk az újabb, angol nyelven közzétett tanulmányokat. A keresés során a „headache” (exploded) MeSH (Medical Subject Headings) kifejezést és egy már korábban közzétett stratégiát használtunk, amelyben az 1999 júniusa és 2007 májusa között megjelent randomizált, kontrollált vizsgálatokat

Munkabélygi háttér: Thomas Jefferson University (S.D.S.), Jefferson Headache Center, Philadelphia, PA, USA; Armstrong Atlantic State University (S.H.), Savannah, GA, USA; Comprehensive Headache Center (F.F.), Baylor University Headache Medicine Center, Dallas, TX, USA; Mayo Clinic (D.D.), Scottsdale, AZ, USA; New York University School of Medicine (C.A.), Albany, USA; Elmendorf Air Force Base (E.A.), AK, USA.

Az e-1–e-5 függelék, az e-1 hivatkozás, az e-1 és e-2 táblázat a *Neurology*[®] honlapján található: www.neurology.org.

Jóváhagyta a Quality Standards Subcommittee 2011. február 19-én, a Practice Committee 2011. június 19-én, az AHS Board of Directors 2012. március 29-én, valamint az AAN Board of Directors 2012. január 27-én.

Anyagi háttér: Az útmutató elkészítéséhez az American Academy of Neurology és az American Headache Society biztosította az anyagi fedezetet.

A szerzők nem részesültek ellenszolgáltatásban, tiszteletdíjban vagy javadalmazásban az útmutató kidolgozásában való részvételükért. Az érdeklőségek teljes listája a Neurology.org honlapon olvasható. A szerzők legfontosabb érdeklőségei, amennyiben van ilyen, a közlemény végén található.

1. táblázat A migrén megelőzésére használt kezelések csoportosítása (az Egyesült Államokban kapható szerek)

A-szint: Bizonyítottan hatékony gyógyszerek (≥ 2 I. osztályú vizsgálat)	B-szint: Valószínűleg hatékony gyógyszerek (egy I. osztályú vagy két II. osztályú vizsgálat)	C-szint: Lehetséges hatékonysággal bíró gyógyszerek (egy II. osztályú vizsgálat)	U-szint: Nem megfelelő vagy ellentmondásos adatok a gyógyszer használatáról vagy mellőzéséről	Egyéb: valószínű vagy lehetséges hatástalan gyógyszerek
Antiepileptikumok	Antidepresszánsok/SSRI/SSNRI/TCA	ACE-gátlók Lizinopril	Karboanhidrázgátló	Bizonyítottan hatástalan
Divalproex-nátrium	Amitriptilin	Angiotenzinreceptor-gátlók	Acetazolamid	Antiepileptikumok
Nátrium-valproát	Venlafaxin	Kandezartan	Véralvadásgátlók	Lamotrigin
Topiramát	β-blokkolók	α-agonisták	Acenokumarol	Valószínűleg hatástalan
β-blokkolók	Atenolol ^a	Klonidin ^a	Coumadin	Klomipramin ^a
Metoprolol	Nadolol ^a	Guanfacin ^a	Pikotamid	Lehetséges, hogy hatástalan
Propranolol	Triptánok (MRM ^b)	Antiepileptikumok	Antidepresszánsok/SSRI/SSNRI	Acebutolol ^a
Timolol ^a	Naratriptán ^b	Karbamazepin ^a	Fluvoxamin ^a	Klonazepam ^a
Triptánok (MRM ^b)	Zolmitriptán ^b	β-blokkolók	Fluoxetin	Nabumeton ^a
Frovatriptán ^b		Nebivolol	Antiepileptikumok	Oxkarbamazepin
		Pindolol ^a	Gabapentin	Telmizartan
		Antihisztaminok	TCA-k	
		Ciproheptadin	Protryptilin ^a	
			β-blokkolók	
			Bizoprolol ^a	
			Kalciumcsatorna-gátlók	
			Nikardipin ^a	
			Nifedipin ^a	
			Nimodipin	
			Verapamil	
			Közvetlenül ható érszűkítő-relaxánsok	
			Ciklandelát	

Rövidítések: ACE = (angiotenzin-converting-enzyme) angiotenzin-konvertáló enzim; MRM = (menstruálisan kapcsolódó migrén); SSNRI = (selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor) szelektív szerotonin-norepinefrin visszavétel gátlók; SSRI = (selective serotonin reuptake inhibitor) szelektív szerotonin-visszavétel gátlók; TCA = (tricyclic antidepressant) triciklusos antidepresszáns.

^aAz osztályozás az eredeti útmutató alapján, újabb bizonyíték nem áll rendelkezésre.

^bAz MRM rövid távú megelőzésére.

(RCT) derítettük fel. További MEDLINE-keresés 2009 májusáig közölt tanulmányokat eredményezett, amelyeket áttekintettünk és egy kiegészítő közleményben jelentettünk meg.

Az elemzésbe az Egyesült Államokban kapható gyógyszerekkel végzett vizsgálatok kerültek be abban az esetben, ha felnőtt migrénes betegek vizsgált szerre vagy összehasonlító készítményre (vagy placebóra) történő randomizációjával készültek és kettős vak kimeneteli értékelést tartalmaztak. Legalább két szakértő függetlenül tekintette át valamennyi tanulmányt, és azokat az AAN bizonyítékok terápiás osztályozása szerint értékelte (e-3 függelék a *Neurology*[®] honlapján: www.neurology.org). A besorolásból adódó eltérések tisztázására a szakértői testület megbeszélésén került sor.

A BIZONYÍTÉKOK ELEMZÉSE Az első keresés 179 közleményt tárt fel. A kiegészítő keresés (2007–2009) további 105 cikket eredményezett. Az összesen 284 közleményből 29 került I. vagy II. osztályba, majd elemzésre. Egy tanulmány az alábbi esetekben került kizárára:

- A fejfájásra használt gyógyszer hatékonyságát nem az epizodikus migrén vonatkozásában vizsgálta.
- Akut migrén kezelését, migrénes aura kezelését/megelőzését vizsgálta vagy nem gyógyszeres kezelést értékel (például viselkedési megközelítés).
- Életminőségbeli méréseket használt, rokkantsági értékelést végzett vagy nem standardizált kimenetelt használt elsődleges hatékonysági végpontként.
- Az Egyesült Államokban nem kapható készítményt vizsgált.

A 2000-ben megjelent útmutató óta az AAN felülvizsgálta annak bizonyítékosztályozó rendszerét és a vizsgálatok befejezésének rangsorolását vezette be. A 80%-osnál kisebb befejezési arányt mutató vizsgálatokat leminősítették, így az eredeti útmutatóban szereplő számos tanulmány leminősítésre került.

Nem találtunk újabb I. vagy II. osztályú tanulmányt, amelyben az alábbi gyógyszereket vizsgálták volna: acebutolol, atenolol, bizoprolol, karbamazepin, klonazepam, klonidin, klomipramin, fluvoxamin, guanfacin, nabu-

meton, nadolol, nikardipin, nifedipin, protryptilín. Ezekre a szerekre vonatkozó ajánlások az eredeti útmutatóban leírt bizonyítékokon alapulnak (lásd 1. táblázat). Jelenleg nem áll rendelkezésre I. vagy II. osztályba tartozó, vér-alvadásgátló szerekkel végzett tanulmány (korlátozott számú III. vagy IV. osztályba sorolható vizsgálatot találtunk, az 1. táblázat tartalmazza a vér-alvadásgátlókat).

Angiotenzinreceptor-gátlók és angiotenzinkonvertálóenzim-inhibitorok. A 2000-es útmutatóban nem találtunk olyan vizsgálatot, amely az angiotenzinreceptor-gátlók vagy angiotenzinkonvertáló enzim (ACE) inhibitorok hatékonyságát vizsgálja migrén megelőzésében. Azóta három beszámoló jelent meg.

Kandezartan. II. osztályú keresztezett vizsgálatban (12 hetes kezelés négyhetes kimosási időszakokkal elválasztva) a fejfájással járó napok átlagos száma 18,5 volt a placebo csoportban (26,3%-os csökkenés a kiindulópont-hoz képest) szemben a kandezartannal kezelt csoporttal, ahol ez 13,6 nap volt (45,6%-os csökkenés; $p=0,001$).⁶ A kiválasztott másodlagos végpontok szintén a kandezartant részesítették előnyben: fejfájásos órák (139 vs. 95; $p < 0,001$), migrénes napok (12,6 vs. 9,0; $p < 0,001$), migrénes órák (92,2 vs. 59,4; $p < 0,001$) és a fejfájás súlyosságának mérőszáma (293 vs. 191; $p < 0,001$) tekintetében. Súlyos nemkívánatos esemény (AE) nem fordult elő. A leggyakoribb nemkívánatos esemény a szédülés (31%), a „vázizomrendszer tünete” (21%) és a fáradtság (14%) voltak, de egyik sem fordult elő szignifikánsan gyakrabban, mint a placebo csoportban.

Lizinopril. Egy II. osztályú vizsgálat írt le jelentős csökkenést mindhárom elsődleges végpontban placeboval szemben (fejfájásos órák: 129 vs. 162 [átlagos változás órában 20, konfidenciaintervallum (CI) 5–36]; fejfájásos napok: 19,7 vs. 23,7 [20, CI 5–30]; migrénes napok: 14,5 vs. 18,5 [21, CI 9–34]).⁷ Nemkívánatos események: köhögés (26%, a kezelések 10%-át meg kellett szakítani emiatt), szédülés (23%) és „ájulásra való hajlam” (10%). Súlyos nemkívánatos esemény nem volt.

Telmizartan. Egyetlen II. osztályú placebo kontrollált vizsgálatban a telmizartan 80 mg-os dózisban nem mutatott szignifikáns különbséget a placeboval szemben a migrénnel járó napok számának csökkenésében (–1,65 vs. –1,14).⁸

Következtetések. A lizinopril és kandezartan valószínűleg hatásos a migrén megelőzésében (mindegyik szer esetén egy-egy II. osztályú vizsgálat). A telmizartan valószínűleg hatástalan a migrénes napok számának csökkenésében (egy negatív II. osztályú vizsgálat).

Antiepileptikumok. Divalproex. Az eredeti útmutató erős, egységes bizonyítékot (öt klinikai vizsgálat) talált a divalproex-nátrium és felépítő vegyülete, a nátrium-valproát hatékonyságára a migrén megelőzésében.

A 2000-es megjelenés óta egy kettős vak, randomizált, I. osztályú, placebo kontrollált 12 hetes vizsgálat kimutatta, hogy napi 500–1000 mg nyújtott hatóanyag-leadású (ER) divalproex-nátrium a négyhetes periódusban mért migrénes fejfájás gyakoriságát átlagosan a kiindulási 4,4/hétről 3,2/hétre történő csökkenést (–1,2 roham/hét),

míg a placebo csoportban 4,2/hétről 3,6/hétre történő csökkenést (–0,6 roham/hét) (CI 0,2–1,2; $p=0,006$) eredményezett.⁹ A csoportok között nem volt szignifikáns különbség a kezeléssel származó nemkívánatos események számában.

Klinikai megfontolások. A legtöbb, fejfájást vizsgáló tanulmányban a divalproex-nátriumot vagy nátrium-valproátot szedő betegekben nem fordult elő gyakrabban nemkívánatos esemény, mint a placebo csoportban. Ugyanakkor a divalproex-nátrium hosszú távú alkalmazása mellett súlygyarapodást figyeltek meg.^{9,10} A fenti szerek használata gondos utánpótlás és ellenőrzés mellett végezhető, különös tekintettel a hasnyálmirigy-gyulladásra, májelégtelenségre és a teratogén kockázatra.¹¹

Gabapentin. A 2000-es megjelenés óta egy III. osztályú vizsgálat¹² számolt be arról, hogy stabil gabapentin adagolás (négyhetes titrálási szakasz 2400 mg/nap dózissig; nyolchetes fenntartó szakasz) a havi migrénfrekvencia mediánjában szignifikáns csökkenést eredményezett a placeboval összehasonlítva egy módosított bevételek szerinti elemzés (ITT-analízis) alapján.

Lamotrigin. Az eredeti útmutató egyetlen I. osztályú lamotrigin vizsgálatot¹³ említ, amely nem mutatott ki szignifikáns hatást a migrén megelőzésében. Egy másik, újabb I. osztályú vizsgálat 50 mg/nap dózisú lamotrigint hasonlított össze placeboval és 50 mg/nap mennyiségű topiramáttal. Ebben az esetben a lamotrigin nem volt hatékonyabb a placebónál a két elsődleges végpont egyikeben sem, és a topiramáttal szemben kevésbé bizonyult hatékonynak a migrén gyakoriságának és erősségének csökkentésében.¹⁴ Az elsődleges kimeneti mérés (a kezelésre reagálók aránya: $\geq 50\%$ a migrén gyakoriságának csökkenésében havonta) 46% volt a lamotriginre vs. 34% a placebo ($p=0,093$, CI 0,02–0,26) és 63% a topiramátra vs. 46% a lamotriginre ($p=0,019$, CI 0,03–0,31). A kezeléssel összefüggő nemkívánatos esemény (kiütések, szédülés, aluszékonyság, gyomor-bél rendszeri tünetek) a lamotriginnel kezelt betegek 10%-ában fordult elő.

Oxkarbamazepin. Egy II. osztályú vizsgálatot folytattak az oxkarbamazepin (1200 mg/nap) hatékonyságának placeboval történő összehasonlításáról.¹⁵ Nem mutatkozott különbség az oxkarbamazepin (–1,30 [SE 0,282]) és a placebo között a migrénes rohamok számának átlagos változását illetően a kiindulástól számítva a 15 hetes kettős vak kezelés utolsó 28 napjában (–1,74 [SE 0,283]; $p=0,2274$).

Topiramát. Négy I. osztályú^{14,16–18} és hét II. osztályú^{19–25} vizsgálat igazolta a topiramát (50–200 mg/nap) hatékonyságát a migrén megelőzésében.

Egy I. osztályú placebo kontrollált vizsgálatban (átlagos topiramátdózis 125 mg/nap [25–200 mg/nap]) a placebohoz képest szignifikánsan alacsonyabb migréngyakoriságot figyeltek meg 28 napos periódusban ($3,31 \pm 1,7$ vs. $3,83 \pm 2,1$; $p=0,002$).¹⁸ Egy másik I. osztályú placebo kontrollált kettős keresztezett (a fentiekben tanulmányozott) vizsgálatban a topiramát jóval hatékonyabb volt, mint a placebo és lamotrigin az elsődleges hatékonysági mérések tekintetében.¹⁴ A topiramáttal kezelt betegek 15%-a tapasztalt nemkívánatos eseményt, leggyakrabban paraesthesiát, aluszékonyságot, gyomor-bél rendszeri pa-

naszokat. A placebocsoportban gyomor-bél rendszeri tünetek (3%) és étvágytalanság (3%) fordult elő.

Két további I. osztályú vizsgálat szerint a topiramát a korábban értékelt propranololhoz¹⁶ és nátrium-valproáthoz¹⁷ hasonlóan hatékony. Az első tanulmányban naponként 50 mg topiramátot kaptak a betegek, amellyel mérséklődött a migrén gyakorisága (epizód/hó) a kiindulási állapothoz képest ($6,07 \pm 1,89$ -ről $1,83 \pm 1,39$ -ra; $p < 0,001$) nyolc hét elteltével, valamint csökkent a fejfájás VAS-skála szerinti erőssége $7,1 \pm 1,45$ -ről $3,67 \pm 2,1$ -re ($p < 0,001$) és a fejfájás időtartama $16,37 \pm 7,26$ órától $6,23 \pm 5,22$ órára ($p < 0,001$).¹⁶ A topiramátot szedő betegekben paraesthesia (23%), súlycsökkenés (16%) és aluszékonyság (13%) fordult elő mellékhatásként. Azokban a betegekben, akik 80 mg/nap dózisban kaptak propranololt, a fejfájás gyakorisága (epizód/hó) $5,83 \pm 1,98$ -ről $2,2 \pm 1,67$ -re csökkent ($p < 0,001$) nyolc hét után, a fejfájás erőssége a VAS-skála szerint $6,43 \pm 1,6$ -ről $4,13 \pm 1,94$ -ra ($p < 0,001$), a fejfájás időtartama $15,10 \pm 6,84$ órától $7,27 \pm 6,46$ órára ($p < 0,001$) csökkent. Habár mindkét csoportban csökkent az egy hónap alatt előforduló fejfájás gyakorisága, erőssége és időtartama, a topiramáttal kezelt csoportban átlagosan nagyobb csökkenés következett be (a gyakoriság csökkenése topiramát mellett $4,23 \pm 1,2$, propranolollal $3,63 \pm 0,96$ [$p = 0,036$; CI 0,39–1,16]), az erősségbeli csökkenés topiramáttal $3,43 \pm 1,38$, míg propranolollal $2,3 \pm 1,2$ ($p = 0,001$; CI 0,46–1,8), az időtartam csökkenése topiramát mellett $10,1 \pm 4,3$, propranolollal $7,83 \pm 4,5$ ($p = 0,048$; CI 0,17–4,6).

Egy keresztzett I. osztályú vizsgálatban (a kezelések között két hónapos kimosási szakaszt tartottak) 50 mg/nap dózisú topiramátot hasonlítottak össze 400 mg/nap nátrium-valproáttal, ahol a kiindulási állapothoz képest mindkét csoportban javulás mutatkozott a fejfájás gyakoriságának, erősségének és időtartamának vonatkozásában.¹⁷ Nátrium-valproáttal 1,8-szer csökkent a migrén átlagos havi gyakorisága (kiinduláskor $5,4 \pm 2,5$, kezelést követően $3,6 \pm 2,1$; CI 1,0–2,6; $p < 0,001$), míg topiramáttal háromszoros csökkenést értek el (kiinduláskor $5,4 \pm 2,0$, kezelést követően $2,4 \pm 2,4$; CI 2,1–3,9; $p < 0,001$). A fejfájás erőssége 3,7-del csökkent nátrium-valproát alkalmazása mellett (kiinduláskor $7,7 \pm 1,2$; a kezelés során $4,0 \pm 2,1$; CI 2,9–4,6; $p < 0,001$), topiramát esetén 3,6-szeres csökkenést figyeltek meg (kiinduláskor $6,9 \pm 1,2$, kezelési periódusban $3,3 \pm 1,5$; CI 2,9–4,3; $p < 0,001$). A fejfájásos epizódok átlagos időtartama 13,4 órával mérséklődött a kiinduláshoz képest, ha nátrium-valproátot használtak (kiinduláskor $21,3 \pm 14,6$, kezelés során $7,9 \pm 7,7$; CI 7,5–19,3; $p < 0,001$), szemben a topiramáttal, ahol 11,9 órával csökkent a migrén gyakoriságát (kiinduláskor $17,3 \pm 8,4$, kezelés során $5,4 \pm 6,4$; CI 8,2–15,6; $p < 0,001$). Az ismételt mérések varianciaanalízisének átfogó elemzése nem mutatott ki különbséget az egy hónap alatt bekövetkező fejfájások gyakoriságában, erősségében vagy időtartamában az első és második kezelési ciklust követően. A topiramát nemkívánatos hatásai: súlycsökkenés (18,8%) és paraesthesia (9,4%), vagy a kettő együttes előfordulása 25%-ban. Nátrium-valproát esetén súlygyarapodást (34,5%), hajhullást (3,1%) és aluszékonyságot (3,1%) jelentettek.

Az öt II. osztályú tanulmány eredményei azokat az II. osztályúakat támasztják alá, ahol a topiramát hatékonynak bizonyult a migrén megelőzésében.^{19–25} Négy vizsgálat szerint szignifikáns javulás érhető el placebóval szemben^{19,20,23,24}; az egyikben egy aktív összehasonlító ágat is bevontak, amely feltehetően a topiramáttal (100 és 200 mg/nap) és propranolollal (160 mg/nap) egyenértékű.²⁰ Két vizsgálatban a topiramátot hasonlították össze az amitriptilinnel (25–150 mg/nap), de nem volt különbség az elsődleges végpontok hatékonyságában. Ugyanakkor az amitriptilin esetében szignifikáns mellékhatás-növekedést tapasztaltak, és az amitriptilin-topiramát együttes alkalmazása a monoterápiával szemben javulást eredményezett a depressziós pontszámokban.^{21,22} Az egyik tanulmányban²¹ a leggyakoribb nemkívánatos események megegyeztek a már korábban megfigyelttel. Egy II. osztályú placebokontrollált, 24 hetes pilot vizsgálat nem mutatott ki hatékonyságbeli különbséget 200 mg topiramát és placebo között.²⁶

Következtetések. A divalproex-nátrium és nátrium-valproát hatékonynak bizonyult a migrén megelőzésében (számos I. osztályú vizsgálat alapján). A gabapentin hatékonyságáról nem rendelkezünk kellő adattal (egy III. osztályú vizsgálat). A lamotrigin nem megfelelő a migrén megelőzésében (két I. osztályú vizsgálat). Az oxkarbazepin valószínűleg hatástalan (egy II. osztályú vizsgálat). A topiramát hatékony a megelőzésben (négy I. osztályú, számos II. osztályú és egy negatív II. osztályú vizsgálat). Lehetséges, hogy a topiramát a propranolollal (egy I. osztályú vizsgálat), nátrium-valproáttal (egy I. osztályú vizsgálat) és amitriptilinnel (két II. osztályú vizsgálat) megegyező hatékonyságú.

Antidepresszánsok. Fluoxetin. Az eredeti útmutatóban egy II. osztályú vizsgálat²⁷ szerint a racém fluoxetin szignifikánsan jobb a migrén megelőzésében, mint a placebo, de ezt más tanulmány nem igazolta.²⁸

Az eredeti útmutatóban szereplő II. osztályú vizsgálat alapján napi 20 mg fluoxetin a placebónál jóval hatékonyabban csökkenti a fájdalomjelző pontszámokat (kiszámítása az alábbi képlet alapján történik: $[D1 \times 1] + [D2 \times 2] + [D3 \times 3]$, ahol D1, D2 és D3 jelenti az egy hónapban megfigyelt fejfájásos órák számát, 1, 2 és 3 a fájdalom erősségét jelzi) hat hónap elteltével.²⁹ Hat hónap múlva a fájdalomjelző pontszám a fluoxetincsoportban 135-ről (kiindulási pontszám) 41,3-re csökkent ($SD \pm 63,8$; $p = 0,001$). A placebocsoport pontszáma 98-ról 61,1-re csökkent hat hónap alatt ($SD \pm 57,7$; $p = 0,07$), de a kezelt csoportok eltértek a kiindulási mérőszámokban.

Venlafaxin. Egy I. osztályú vizsgálatban a venlafaxin XR 150 mg szignifikánsan csökkentette a fejfájással járó napok számát (a medián csökkenése napokban kifejezve: venlafaxin 150 mg –4 nap; venlafaxin 75 mg –2 nap; placebo –1 nap; Kruskal–Wallis = 10,306; $df = 2$; $p < 0,006$).³⁰ Mindhárom csoportban csökkent a fejfájás súlyossága és időtartama a kiinduláshoz képest, de ezekben a végpontokban nem találtak különbséget az egyes kezelési csoportok között. A leggyakoribb nemkívánatos hatás a hányinger (41%), hányás (27%) és az álmoság (27%)

volt. A venlafaxinnal kezelt betegek 14%-ánál kellett abahagyni a kezelést a mellékhatások miatt.

Egy II. osztályú vizsgálatban a venlafaxint az amitriptilinnel hasonlították össze, a rohamok gyakoriságát mindkettő hatékonyan csökkentette (venlafaxin: kiinduláskor 4,15 [SD ± 2,24], 12 hét múlva 1,77 [SD ± 1,39; $p < 0,001$]; amitriptilin: kiinduláskor 3,27 [SD ± 1,61], 12 hét múlva 1,54 [SD ± 1,54; $p < 0,001$]).³¹ A venlafaxint szedő betegeknél hányinger/hányás (23%) és tachycardia (15%) fordult elő, egy beteget vontak ki a vizsgálatból a mellékhatások miatt. Amitriptilinkezelés mellett kóros aluszékonytságot (80%), szájszárazságot (69%) és a koncentrációképesség csökkenését (54%) figyelték meg.

Triciklusos antidepresszánsok. Az eredeti útmutató alapján az amitriptilin hatékony a migrén megelőzésében, de azóta ezt a bizonyítékot a II. osztályba minősítették le. (Mindhárom tanulmány esetében a vizsgálatot elhagyók aránya >20% volt.) A vizsgált adagolás mellett hasonló hatékonyságot mutattak ki azok a tanulmányok, amelyek az amitriptilint a topiramáttal^{21,22} és a venlafaxinnal³¹ (fent említett) hasonlították össze.

Következtetések. A fluoxetin használatára vonatkozó II. osztályú bizonyítékok ellentmondásosak. A venlafaxin valószínűleg hatékony a migrén megelőzésében (egy I. osztályú vizsgálat), és valószínűleg az amitriptilinhoz hasonló hatékonysággal bír (egy II. osztályú vizsgálat). Az amitriptilin valószínűleg hatékony (számos II. osztályú vizsgálat), a topiramáthoz hasonló hatékonysággal rendelkezhet (két II. osztályú vizsgálat), és feltételezhetően a venlafaxinhoz hasonló hatékonyságú (egy II. osztályú vizsgálat).

β-blokkolók. Metoprolol. Az eredeti útmutató alapján valószínűleg hatékony. A felülvizsgált AAN-kritériumok alapján ezeket a vizsgálatokat az I. osztályba soroltuk át.

Egy új, II. osztályú vizsgálat szerint a metoprolol (200 mg/nap) hatásosabb, mint az aszpirin (300 mg/nap), a migrén gyakoriságát 50%-kal csökkentette (válaszadási arány a metoprololra 45,2%, az aszpirinre 29,6%, átlagos különbség 15,65; CI 4,43–26,88).³² A rohamok gyakorisága (roham/hó) a placebo bevezető periódusban és a 20. héten 3,36, illetve 2,37 az aszpirin esetén, és 3,55, illetve 1,82 metoprolol mellett. Jelentős mellékhatásokról nem számoltak be.

Egy kisebb, II. osztályú vizsgálat szerint a metoprolol (47,5–142,5 mg/nap) a nebivololhoz (5 mg/nap) hasonló hatással bír a migrénes rohamok átlagos számának csökkenése alapján.³³

Propranolol. Az eredeti útmutató alapján a propranolol hatékonyan bizonyult.

Egy II. osztályú vizsgálatban a propranolol (80 mg/nap) hatékonyabb a placebónál és azonos hatékonyságú a ciproheptadinnal (4 mg/nap) a migrén gyakoriságának, időtartamának és a rohamok súlyosságának mérséklésében.³⁴ Szignifikáns különbség mutatkozott a rohamok gyakoriságának csökkenésében: propranolol $-2,85 \pm 0,2$ (SEM), ciproheptadin $-3,09 \pm 0,31$, kombinációban $3,12 \pm 0,1$, placebo $-1,77 \pm 0,44$ (placebóval szemben valamennyire $p < 0,05$). A kombinációs kezelés hatékonyabb a rohamok gyakoriságának csökkentésében a monoterápiával szemben ($p < 0,05$). Nemkívánatos ha-

tásként álomosság, alvászavarok, súlygyarapodás, fáradtság, szájszárazság jelentkezett, az érintett betegek aránya azonban nem ismert.

Következtetések. A metoprolol hatékonysága igazolt (két I. osztályú vizsgálat), lehetséges, hogy a nebivolollal és aszpirinnel megegyező hatékonyságú (egy-egy II. osztályú vizsgálat). A propranolol hatékony a migrén megelőzésében (számos I. osztályú vizsgálat) és feltételezhetően a ciproheptadinhoz hasonló hatékonysággal bír (egy II. osztályú vizsgálat).

Kalciumcsatorna-gátlók. Az eredeti útmutató szerint a verapamil és nimodipin valószínűleg hatékony. A verapamillal és nimodipinnel végzett első vizsgálatokban ellentmondásos III. osztályú bizonyítékokat találtak a jelenlegi osztályozási kritériumok alapján, ezért leminősítették őket, így U-szintű ajánlásokká váltak.

Következtetések. A jelenlegi AAN osztályozási kritériumok használata mellett a korábbi, verapamillal és nimodipinnel végzett vizsgálatok nem elegendőek.

Közvetlenül ható érsimaizom-relaxánsok. Az eredeti útmutató valószínűsíti a ciklandelát hatékonyságát.

Ciklandelát. A két új II. osztályú vizsgálat eredményei ellentmondásosak. Az első szerint a ciklandelát nem csökkenti hatékonyabban a migrénnel járó napok számát, a rohamokat és a migrén időtartamát placebóval összehasonlítva.³⁵ A második tanulmány (kisebb terjedelmű és horderejű; $n = 25$) viszont azt találta, hogy a ciklandelát szignifikánsan csökkenti a migrénes napok számát és időtartamát (az értékelést kontingens negatív variáció mérésével végezték).³⁶

Következtetések. A ciklandelát hatékonysága ismeretlen (ellentmondásos II. osztályú vizsgálatok).

Triptánok. Az eredeti útmutató megjelenése óta újabb I. osztályú vizsgálatok zajlottak, amelyek alapján a frovatriptán,^{37,38} naratriptán³⁹ és zolmitriptán⁴⁰ alkalmas a menstruációval összefüggő migrén (MAM) rövid távú megelőzésére.

Frovatriptán. A frovatriptán (naponta kétszer 2,5 mg/minden nap) hatékonyabban csökkenti a migrén gyakoriságát, mint a placebo.³⁷ A fejfájásmentes menstruáció körüli időszakok (PMP) átlagos száma betegenként (elsődleges végpont) a két frovatriptáncsoportban (2,5 mg minden nap = 0,69 [SD ± 0,92; CI 1,14–2,73; $p = 0,0091$] vs. 2,5 mg kétszer egy nap = 0,92 [SD ± 1,03; CI 1,84–4,28; $p < 0,0001$] vs. placebo = 0,42 [SD ± 0,78]). Ezek alapján 64%-os (2,5 mg/nap) és 119%-os (5 mg/nap) növekedés következett be a fejfájásmentes PMP-k számában a placebóval szemben. Egy másik I. osztályú vizsgálat³⁸ alapján a MAM-fejfájás gyakorisága a hatnapos PMP alatt 67% a placebóval kezelt esetén, 52% a napi 2,5 mg frovatriptán használata mellett ($p < 0,0001$ a placebóval szemben) és 41% a napi kétszer 2,5 mg frovatriptánra ($p < 0,0001$ a placebóval szemben és $p < 0,0001$ a napi egyszeri adagolással szemben). A mellékhatások gyakorisága és jellege mindkét adagolás mellett a placebóhoz hasonló. A mellékhatások összesített előfordulása frovatriptánra 4,1% (napi kétszer 2,5 mg) és 2,7% (napi egyszer 2,5 mg), amely nagyobb, mint amekkorát a placebo csoportban tapasztaltak.

Naratriptán. Egy I. osztályú vizsgálatban napi kétszer 1 mg adagolás mellett (öt napig alkalmazták, a kezelést a menstruáció kezdete előtt két nappal indították) csökkent a menstruáció körüli migrénes rohamok és migrénes napok száma.³⁹ Az 1 mg naratriptánnal kezelt betegekben gyakrabban fordult elő fejfájásmentes PMP, mint a placebocsoportban (50% vs. 25%; $p=0,003$). 1 mg naratriptán csökkentette a MAM (2,0 vs. 4,0; $p<0,05$) és MAM-napok (4,2 vs. 7,0; $p<0,01$) számát a placebohoz képest. A mellékhatások előfordulása és súlyossága hasonló a placeboval kezeltékéhez, a betegek kevesebb mint 10%-a tapasztalt szédülést, mellkasi fájdalmat vagy gyengeséget.

Zolmitriptán. Egy I. osztályú vizsgálat szerint a zolmitriptán naponta kétszer/háromszor 2,5 mg adagolás mellett hatékony a placeboval szemben. Mindkét adagolás jóval hatásosabbnak bizonyult, mint a placebo: $A \geq 50\%$ MAM rohamgyakorisági csökkenést mutató betegek aránya a következőképpen alakult: zolmitriptán napi háromszor 2,5 mg (58,6%), $p=0,0007$ vs. placebo; zolmitriptán napi kétszer 2,5 mg (54,7%), $p=0,002$ vs. placebo; placebo 37,8%.⁴⁰ A nemkívánatos események feltehetően a kezelés miatt alakultak ki: 28 betegnél (33,3%) a zolmitriptán $3 \times 2,5$ mg-ot szedő csoportban, 29 betegnél (36,3%) a zolmitriptán $2 \times 2,5$ mg-ot szedő csoportból, 18 betegnél (22,0%) a placebocsoportból. A leggyakrabban asthenia, fejfájás, szédülés, hányinger fordult elő.

Következtetések. A frovatriptán bizonyítottan hatékony a MAM rövid távú megelőzésében (két I. osztályú vizsgálat). A zolmitriptán és naratriptán valószínűleg hatékony a MAM rövid távú megelőzésében (egy-egy I. osztályú vizsgálat). Jelenleg az Egyesült Államok engedélyező hatóságainak elbírálása alatt áll a fenti szerekek egy önálló indikációban történő engedélyezése, amely csak a menstruációs migrént foglalja magában.

Egyéb farmakológiai ágensek. Az eredeti útmutató óta további tanulmányokat találtunk, amelyek a karboanhidrázinhibitor és a neurokininhibitor hatékonyságát vizsgálják.

Karboanhidrázinhibitor. Egyetlen II. osztályú vizsgálat áll rendelkezésre, amelyben a napi kétszeri 250 mg acetazolamid nem csökkentette hatékonyabban a migrén gyakoriságát, időtartamát és súlyosságát, mint a placebo.⁴¹ Ezt a vizsgálatot ($n=53$) idő előtt be kellett fejezni, mert a betegek nagy részét (34%) ki kellett vonni elsősorban az acetazolamid mellékhatásai, például paraesthesia és asthenia miatt.

Következtetések. Jelenleg ismeretlen az acetazolamid hatékonysága (egy idő előtt befejezett II. osztályú vizsgálat).

AJÁNLÁSOK A-szint. A következő gyógyszerek bizonyítottan hatékonyak a migrén megelőzésében, így ezek ajánlottak a kezelésben:

- Antiepileptikumok (AED): divalproex-nátrium, nátrium-valproát, topiramát
- β -blokkolók: metoprolol, propranolol, timolol
- Triptánok: frovatriptán a MAM rövid távú megelőzésére

B-szint. A következő gyógyszerek valószínűleg hatékonyak, ezért alkalmazásuk megfontolandó migrén megelőzésére:

- Antidepresszánsok: amitriptilin, venlafaxin
- β -blokkolók: atenolol, nadolol
- Triptánok: naratriptán, zolmitriptán a MAM rövid távú megelőzésére

C-szint. A következő gyógyszerek hatásossága lehetséges, ezért használatuk megfontolható migrén megelőzésében:

- ACE-gátlók: lizinopril
- Angiotenzinreceptor-gátlók: kandezartán
- α -agonisták: klonidin, guanfacin
- AED: karbamazepin
- β -blokkolók: nebulolol, pindolol

U-szint. A következő gyógyszerek használatáról vagy mellőzéséről ellentmondásos vagy nem elégséges adattal rendelkezünk:

- AED: gabapentin
- Antidepresszánsok
- Szelektív szerotoninvisszavétel-gátlók/szelektív szerotonin-norepinefrin visszavételt gátlók: fluoxetin, fluvoxamin
- Triciklusos antidepresszánsok: protryptilin
- Véralvadásgátló szerek: acenokumarol, Coumadin, pikotamid
- β -blokkolók: bizoprolol
- Kalciumcsatorna-gátlók: nikardipin, nifedipin, nimodipin, verapamil
- Acetazolamid
- Ciklandelát

Negatív A-szint. Az alábbi gyógyszer bizonyítottan hatástalan, ezért alkalmazása nem ajánlott migrén megelőzésére:

- Lamotrigin

Negatív B-szint. Az alábbi gyógyszer valószínűleg hatástalan, ezért használata nem képezi megfontolás tárgyát:

- Klomipramin

Negatív C-szint. Az alábbi gyógyszerek hatástalansága lehetséges, ezért használatuk nem képezi megfontolás tárgyát:

- Acebutolol
- Klonazepam
- Nabumeton
- Oxkarbamazepin
- Telmizartan

KLINIKAI MEGFONTOLÁSOK A migrén megelőzésére használt gyógyszeres kezelési stratégiákat alátámasztó bizonyítékok alapján eldönthető, hogy mely módszerek lehetnek hatékonyak, de ahhoz kevés információval rendelkezünk, hogy hogyan válasszuk meg a megfelelő kezelést. Következésképpen habár az A-szintű ajánlások használhatóak a migrén gyógyszeres megelőzésére, hasonló bizonyíték nem áll rendelkezésre, amely alapján kiválaszthatjuk a legmegfelelőbb terápiát. Ezért a

kezelési sémát minden új esetben ismét meg kell határozni, amelybe összetett, sőt nem hagyományos megközelítéseket is be kell vonni. Továbbá, a döntést a kezelőorvos a beteggel együtt hozza meg az optimális kezelés felállításáról, figyelembe véve a hatékonyságot, nemkívánatos hatásokat, egyidejűleg fennálló/társbeteg állapotokat, egyéni megfontolásokat. Gyakran csak számos próbálkozást követően lehet a problémát megoldani.

Szintén nincsenek bizonyítékok az azonos osztályba tartozó szerek széles körű összehasonlításáról. Ilyen jellegű bizonyíték átfogó képet adna számos gyógyszer relatív hatékonyságáról és tolerálhatóságáról. Olyan vizsgálatokra lenne szükség, amelyek célzottan értékelik, hogy mikor garantált a megelőző kezelés és hogyan kell beállítani a gyógyszerelést. Az e-1 táblázatban található néhány jellemző, konszenzuson alapuló klinikai körülmény, amelyben a megelőző kezelés indokolt lehet. A migrén megelőzésével foglalkozó klinikai vizsgálatok hátránya a viszonylag rövid kezelési időszak (gyakran csak 12–16 hét). A migrén megelőzésére használt kezelések hatékonyságának és biztonságosságának hosszú távú értékelésére lenne szükség. Továbbá a teljes kezelési költség is fontos szerepet játszik egy-egy terápia megválasztásában, a költségek pedig szorosan összefüggnek a betegek terápia iránti elkötelezettségével, különösen hosszú távon.

Fontos, hogy a klinikus vegye figyelembe a beteg társbetegségeit és a migrénnel együtt fennálló állapotokat, ezzel hozzájárulhat a maximális terápiás hatásához és csökkentheti a nemkívánatos hatások kockázatát. Az e-2 táblázatban szerepelnek azok a kezelési módszerek, amelyek számításba jöhetnek, illetve kerülendők a leggyakrabban, migrénhez társuló állapotok fennállása esetén. Mivel a migrén igen gyakran fordul elő fogamzóképes nőkben, egy esetleges magzatkárosító hatást sem szabad figyelmen kívül hagyni.

A két I. osztályú frovatriptánvizsgálatból származó bizonyítékok megfelelnek az AAN A-szintű ajánlásának menstruációs migrén rövid távú megelőzésére (napi kétszeri 2,5 mg alkalmazása 26%-kal csökkenti a MAM-fejfájás előfordulását). Ugyanakkor az amerikai Food and Drug Administration megkérdőjelezi a frovatriptán hatékonyságának klinikai jelentőségét, ezért ebben az indikációban nem engedélyezi.

A JÖVŐBELI KUTATÁSOKRA VONATKOZÓ AJÁNLÁSOK

Bár számos megelőző kezelést tekintettünk át és a bizonyíték minősége alapján C- és U-szintre soroltuk, de néhány kezelés esetén a széles körű klinikai tapasztalat igazolja szerepét a megelőzésben. Sok, az epizodikus migrén kezelésére irányuló korábbi terápia esetén kérdéses a magas szintű, nagy költségű klinikai vizsgálatokba történő befektetés, mivel ezek jelenleg nem szabadalmaztatható szerek vagy az anyagi megtérülés más okból nem biztosított. Amíg pontosabb vizsgálatok nem állnak rendelkezésre, addig óva intjük a kezelőorvosokat attól, hogy figyelmen kívül hagyják a fenti szereket csak azért, mert I. osztályú prospektív kutatások nem állnak rendelkezésre. Óvatosan kell bánni a fenti szerek esetenkénti értékelésével mint kezelési lehetőséggel. A jövőben

tudományosan megalapozott randomizált, placebo-kontrollált klinikai vizsgálatokkal kell igazolni a kezdeti klinikai megfigyelések helytállóságát.

A SZERZŐK HOZZÁJÁRULÁSA

Dr. Silberstein készítette elő, írta és nézte át a kéziratot, megalkotta a vizsgálat ötletét és elrendezését, elvégezte az elemzést és az adatok kiértékelését, hozzáférést biztosított az adatokhoz, felülbíráta a tanulmányt. Dr. Holland írta a kéziratot és nézte át azt, megalkotta a vizsgálat ötletét és elrendezését, elvégezte az elemzést és az adatok kiértékelését. Dr. Freitag írta a kéziratot és nézte át azt, elvégezte az elemzést és az adatok kiértékelését, hozzáférést biztosított az adatokhoz. Dr. Dodick írta a kéziratot és nézte át azt, megalkotta a vizsgálat ötletét és elrendezését, elvégezte az elemzést és az adatok kiértékelését. Dr. Argoff írta a kéziratot és nézte át azt, megalkotta a vizsgálat ötletét és elrendezését, elvégezte az elemzést és az adatok kiértékelését. Dr. Ashman írta a kéziratot és nézte át azt, elvégezte az elemzést és az adatok kiértékelését.

ÉRDEKELTSÉGEK

Dr. Silberstein az alábbiak tanácsadó testületének tagja és tőlük tiszteletdíjban részesül: AGA, Allergan, Amgen, Capnia, Coherex, Colucid, Cydex, GlaxoSmithKline, Lilly, MAP, Medtronic, Merck, Minster, Neuralieve, NINDS, NuPathe, Pfizer, St. Jude Medical, Valeant. Az Endo Pharmaceuticals, GlaxoSmithKline és Merck előadói irodájának tagja és tőlük tiszteletdíjban részesül. Az Amgen és Novartis tanácsadója és tőlük tiszteletdíjban részesül. Munkaadója a következőktől kap kutatási támogatást: AGA, Allergan, Boston Scientific, Capnia, Coherex, Endo Pharmaceuticals, GlaxoSmithKline, Lilly, MAP, Medtronic, Merck, NINDS, NuPathe, St. Jude Medical, Valeant Pharmaceuticals. Dr. Holland (korábban dr. Pearlman) tanácsadói juttatásban részesül a következőktől: Map Pharmaceuticals és American Headache Society; kutatási támogatást kap az Albert Einstein College of Medicine jóvoltából. Dr. Freitag a Zogenix Pharmaceuticals, Allergan Pharmaceuticals, Nautilus, MAP Pharmaceuticals és Nupathe tudományos tanácsadói testületének tagja; utazási támogatásban és tiszteletdíjban részesült a következőktől: GlaxoSmithKline, Zogenix, Merck, Nautilus, Allergan, Diamond Headache Clinic Research, Educational Foundation (nonprofit), American Headache Society (utazási támogatás). Dr. Freitag a National Headache Foundation vezetői testületének tagja. Dr. Dodick az Allergan, Alder, Pfizer, Merck, Coherex, Ferring, Neurocore, Neuralieve, Neuraxon, NuPathe Inc., MAP, SmithKlineBeecham, Boston Scientific, Medtronic, Inc., Nautilus, Eli Lilly & Company, Novartis, Colucid, GlaxoSmithKline, Autonomic Technologies, MAP Pharmaceuticals, Inc., Zogenix, Inc., Impax Laboratories, Inc., Bristol Myers Squibb, Nevro Corporation, Atlas, Arteaus és Alder Pharmaceuticals tanácsadói testületének tagja volt az elmúlt három évben. Dr. Dodick utazási támogatásban, előadói, szerkesztői díjazásban részesült az elmúlt három évben a CogniMed, Scientiae, Intramed, SAGE Publishing, Lippincott Williams & Wilkins, Oxford University Press, Cambridge University Press, Miller Medical, Annenberg for Health Sciences részéről; a *The Neurologist*, *Lancet Neurology* és *Postgraduate Medicine* főszerkesztője és szerkesztőbizottsági tagja, a *Headache Currents* főszerkesztője és a *Headache* társszerkesztője; a *Wolff's Headache, 8th edition* (Oxford University Press, 2009) és *Handbook of Headache* (Cambridge University Press, 2010) művek után kiadói jogdíjban részesül. Az elmúlt három évben dr. Dodick kutatási támogatást kapott a következőktől: Advanced Neurostimulation Systems, Boston Scientific, St. Jude Medical, Inc., Medtronic, NINDS/NIH, Mayo Clinic. Dr. Argoff a Department of Defense and DSMB for the NIH tudományos tanácsadó testületének tagja; utazási támogatásban, és/vagy előadói díjazásban részesült és/vagy az előadói iroda tagja a következőknél: Pfizer (King), Janssen (Pricara), Millennium Laboratories, Neurogesx, Forest Laboratories, Eli Lilly, Covidien, Endo Pharmaceuticals; kutatási támogatásban része-

sül az alábbiaktól: Endo Pharmaceuticals, Forest Laboratories, Eli Lilly, Neurogesx, Pfizer, SBRT (NIH által támogatott); részvényeket/részvényopciókat kapott a Pfizer-től. Dr. Ashman a *Neurology* szerkesztője (Level of Evidence) és az AAN Guideline Development Subcommittee tagja. Nincsenek további érdekeltségei. **Az érdekeltségek teljes listája a szerkesztőségi jóváhagyással egy időben készült. További részletek a Neurology.org honlapon olvashatóak.**

ZÁRADÉK

Ez a beszámoló az American Academy of Neurology és az American Headache Society oktatási anyagaként szolgál. Az aktuális tudományos és klinikai információk kiértékelése alapján született. Készítéskor nem állt szándékunkban belevenni az adott neurológiai probléma kezelésére vonatkozó összes lehetséges megfelelő módszert vagy az összes elfogadott kritériumot egy bizonyos eljárás kiválasztásához. Továbbá az sem állt szándékunkban, hogy kizárjunk bármilyen ésszerű alternatív metodológiát. Az AAN elismeri, hogy egy adott beteg kezelésével kapcsolatos döntés joga a beteget és az őt ellátó orvost illeti, az összes közrejátszó körülmény alapján. A klinikai megfontolások részt azért állítottuk össze, hogy rávilágítsunk a bizonyítékokon alapuló útmutatóra a jelenlegi gyakorlati szokásokkal és kihívásokkal párhuzamban. Ezek az ajánlások nem tekintendők hivatalos gyakorlati előírásoknak.

ÉRDEKÜTKÖZÉS

Az American Academy of Neurology és az American Headache Society elkötelezte magát amellett, hogy független, kritikus és hiteles klinikai gyakorlati útmutatókat (CPG, clinical practice guideline) állítson össze. Jelentős erőfeszítéseket tettünk annak érdekében, hogy a potenciális érdekütközések a lehető legkisebb mértékben befolyásolják a jelen CPG ajánlásait. Az AAN és az AHS a lehetséges mértékben távol tartja azokat, akiknek anyagi érdeke fűződik a klinikai gyakorlati útmutatókban értékelt termékek, illetve az útmutatót létrehozó szakemberek sikeréhez vagy kudarcához. Az összes szerzőtől beszereztük az érdekütközésre vonatkozó nyilatkozatokat, és ezeket egy felügyeleti bizottság tekintette át még a projekt elindítása előtt. Az AAN és az AHS korlátozza a jelentős érdekütközéssel bíró szerzők részvételét. Az AAN és az AHS szigorúan tiltja az útmutatók létrehozására irányuló projektek reklámozását és anyagi támogatását. Az útmutató tervezetét legalább három AAN- és AHS-bizottság, egy neurológusból álló hálózat, a *Neurology*[®] szakmai lektorai és a kapcsolódó területek képviselői tekintették át. Az AAN- és AHS-útmutatók szerzőinek érdekütközéséről szóló irányelveket (The AAN Guideline Author Conflict of Interest Policy) a www.aan.com weboldalon lehet megtekinteni.

Beérkezett 2011. június 27-én. Végleges formában elfogadva 2012. január 25-én.

IRODALOM

1. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF; The American Migraine Prevalence and Prevention Advisory Group. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 2007;68:343–349.
2. Ramadan NM, Silberstein SD, Freitag FG, Gilbert TT, Frishberg BM. Evidence-based guidelines for migraine headache in the primary care setting: pharmacological management for prevention of migraine. Available at: <http://www.aan.com/professionals/practice/pdfs/gl0090.pdf>. Accessed April 10, 2010.
3. Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000;55:754–762.

4. Naumann M, So Y, Argoff C, et al. Assessment: Botulinum neurotoxin in the treatment of autonomic disorders and pain (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2008;70:1707–1714.
5. Holland S, Silberstein SD, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E. Evidence-based guideline update: NSAIDs and other complementary treatments for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology* 2012;78:1346–1353.
6. Tronvik E, Stovner LJ, Helde G, Sant T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:65–69.
7. Schrader H, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril): randomized, placebo controlled, crossover study. *BMJ* 2001;322:19–22.
8. Diener HC, Gendolla A, Feuersenger A, et al. Telmisartan in migraine prophylaxis: a randomized, placebo-controlled trial. *Cephalalgia* 2009;29:921–927.
9. Freitag FG, Collins SD, Carlson HA, et al. A randomized trial of divalproex sodium extended-release tablets in migraine prophylaxis. *Neurology* 2002;58:1652–1659.
10. Silberstein SD, Collins SD. Safety of divalproex sodium in migraine prophylaxis: an open-label, long-term study: long-term safety of Depakote in Headache Prophylaxis Study Group. *Headache* 1999;39:633–643.
11. Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, et al; American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy—focus on pregnancy (an evidence-based review): teratogenesis and perinatal outcomes: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology* 2009;73:133–141.
12. Mathew NT, Rapoport A, Saper J, et al. Efficacy of gabapentin in migraine prophylaxis. *Headache* 2001;41:119–128.
13. Steiner TJ, Findley LJ, Yuen AW. Lamotrigine versus placebo in the prophylaxis of migraine with and without aura. *Cephalalgia* 1997;17:109–112.
14. Gupta P, Singh S, Goyal V, Shukla G, Behari M. Low-dose topiramate versus lamotrigine in migraine prophylaxis (the Lotolamp study). *Headache* 2007;47:402–412.
15. Silberstein SD, Saper J, Berenson F, Somogyi M, McCague MA, D'Souza JD. Oxcarbazepine in migraine headache: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Neurology* 2008;70:548–555.
16. Ashtari F, Shayannejad V, Akbari M. A double-blind, randomized trial of low-dose topiramate vs propranolol in migraine prophylaxis. *Acta Neurol Scand* 2008;118:301–305.
17. Shayannejad V, Janghorbani M, Ghorbani A, Ashtary F, Zakizade N, Nasr V. Comparison of the effect of topiramate and sodium valproate in migraine prevention: a randomized blinded crossover study. *Headache* 2006;46:642–648.
18. Storey JR, Calder CS, Hart DE, Potter DL. Topiramate in migraine prevention: a double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2001;41:968–975.
19. Brandes JL, Saper JR, Diamond M, et al; MIGR-002 Study Group. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:965–973.
20. Diener HC, Matias-Guiu J, Hartung E, et al. Topiramate in migraine prophylaxis—results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. *J Neurol* 2004; 251:943–950.
21. Dodick DW, Freitag F, Banks J, et al; CAPSS-277 Investigator Group. Topiramate versus amitriptyline in migraine prevention: a 26-wk, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group noninferiority trial in adult migraineurs. *Clin Ther* 2009;31:542–559.

22. Keskinbora K, Aydinli I. A double-blind randomized controlled trial of topiramate and amitriptyline either alone or in combination for the prevention of migraine. *Clin Neurol Neurosurg* 2008;110:979–984.
23. Mei D, Capuano A, Vollono C, et al. Topiramate in migraine prophylaxis: a randomised double-blind versus placebo study. *Neurol Sci* 2004;25:245–250.
24. Silberstein SD, Neto W, Schmitt J, Jacobs D; MIGR-001 Study Group. Topiramate in migraine prevention: results of a large controlled trial. *Arch Neurol* 2004;61:490–495.
25. Millán-Guerrero RO, Isais-Millán R, Barreto-Vizcaino S, et al. Subcutaneous histamine versus topiramate in migraine prophylaxis: a double-blind study. *Eur Neurol* 2008;59:237–242.
26. Silberstein SD, Hulihan J, Karim MR, et al. Efficacy and tolerability of topiramate 200 mg/d in the prevention of migraine with/without aura in adults: a randomized, placebo-controlled, double-blind, 12-week pilot study. *Clin Ther* 2006;28:1002–1011.
27. Adly C, Straumanis J, Chesson A. Fluoxetine prophylaxis of migraine. *Headache* 1992;32:101–104.
28. Saper JR, Silberstein SD, Lake AE III, Winters ME. Double-blind trial of fluoxetine: chronic daily headache and migraine. *Headache* 1994;34:497–502.
29. d'Amato CC, Pizza V, Marmolo T, Giordano E, Alfano V, Nasta A. Fluoxetine for migraine prophylaxis: a double-blind trial. *Headache* 1999;39:716–719.
30. Ozyalcin SN, Talu GK, Kiziltan E, Yucel B, Ertas M, Disci R. The efficacy and safety of venlafaxine in the prophylaxis of migraine. *Headache* 2005;45:144–152.
31. Bulut S, Berilgen MS, Baran A, Tekatas A, Atmaca M, Mungen B. Venlafaxine versus amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine: randomized, double-blind, crossover study. *Clin Neurol Neurosurg* 2004;107:44–48.
32. Diener HC, Hartung E, Chrubasik J, et al. A comparative study of oral acetylsalicylic acid and metoprolol for the prophylactic treatment of migraine: a randomized, controlled, double-blind, parallel group phase III study. *Cephalalgia* 2001;21:120–128.
33. Schellenberg R, Lichtenthal A, Wöhling H, Graf C, Brixius K. Nebivolol and metoprolol for treating migraine: an advance on beta-blocker treatment? *Headache* 2008;48:118–125.
34. Rao BS, Das DG, Taraknath VR, Sarma Y. A double blind controlled study of propranolol and cyproheptadine in migraine prophylaxis. *Neurol India* 2000;48:223–226.
35. Diener HC, Krupp P, Schmitt T, Steitz G, Milde K, Freytag S; on behalf of the Study Group. Cyclandelate in the prophylaxis of migraine: a placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2001;21:66–70.
36. Siniatchkin M, Gerber WD, Vein A. Clinical efficacy and central mechanisms of cyclandelate in migraine: a double-blind placebo-controlled study. *Funct Neurol* 1998;13:47–56.
37. Silberstein SD, Elkind AH, Schreiber C, Keywood C. A randomized trial of frovatriptan for the intermittent prevention of menstrual migraine. *Neurology* 2004;63:261–269.
38. Brandes JL, Poole A, Kallela M, et al. Short-term frovatriptan for the prevention of difficult-to-treat menstrual migraine attacks. *Cephalalgia* 2009;29:1133–1148.
39. Newman L, Mannix LK, Landy S, et al. Naratriptan as short-term prophylaxis of menstrually associated migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2001;41:248–256.
40. Tuchman MM, Hee A, Emeribe U, Silberstein S. Oral zolmitriptan in the short-term prevention of menstrual migraine: a randomized, placebo-controlled study. *CNS Drugs* 2008;22:877–886.

Fordította: *Dr. Korbely Anita*