

veres med hensyn til temperatur og bevidsthedsniveau og fastholdelse af de gældende retningslinjer for behandlingen af børn med AOM. I den akutte fase af OPM anbefales fortsat et akut otologisk tilsyn samt mastoidektomi til patienter med tegn på mastoiditis eller manglende behandlingsrespons. Audiologisk opfølgning som fast rutine er væsentlig på grund af risikoen for postinfektøst høretab.

KORRESPONDANCE: Jakob Korsholm, Jyllands Allé 7, 3. tv., DK-8000 Århus C. E-mail: jakobkorsholm@gmail.com

ANTAGET: 10. juni 2008

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

1. Ludman H. Complications of suppurative otitis media. I: Alan G Kerr. Scott-Brown's otolaryngology. 6. edition. Great Britain: Butterworth Heinemann, 1997; 3/12/1-3/12/29.
2. Barry B, Delattre J, Vié F et al. Otolitic intracranial infections in adults. Laryngoscope 1999;109:483-87.
3. Felisati G, Berardino FD, Maccari A et al. Rapid evolution of acute mastoiditis: three case reports of otogenic meningitis in adults. Am J Otolaryngol 2004;25:442-46.
4. Østergaard C, Højby N, Konradsen HB et al. Prehospital diagnostic and therapeutic management of otogenic streptococcus pneumoniae meningitis. Scand J Infect Dis 2006;38:172-80.
5. Beek DVD, Gans JD, Spanjaard L et al. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. N Engl J Med 2004;351:1849-59.
6. Bluestone CD, Klein JO. Intracranial suppurative complications of otitis media and mastoiditis. Pediatric Otolaryngology. Saunders 2002;4:537-45.
7. Slovik Y, Kraus M, Leiberman A et al. Role of surgery in the management of otogenic meningitis. J Laryngol Otol 2007;121:897-901.
8. Østergaard C, Konradsen HB, Samuelsson S. Clinical presentation and prognostic factors of streptococcus pneumoniae meningitis according to focus. BMC Infect Dis 2005;5:93.
9. Leskinen K, Jero J. Acute complications of otitis media in adults. Clin Otolaryngol 2005;30:511-6.
10. Rasmussen N, Johnsen NJ, Bohr VA. Otolitic sequelae after pneumococcal meningitis: a survey of 164 consecutive cases with a follow up of 94 survivors. Laryngoscope 1991;101:876-82.
11. Kastenbauer S, Pfister HW. Pneumococcal meningitis in adults. Brain 2003;126:1015-25.
12. Meiniche HK, Lundgren B, Konradsen HB et al. Ugeskr Læger 2005;18:1961-64.
13. Rickers J, Petersen CG, Pedersen CB et al. Long-term follow-up evaluation of mastoideotomy in children with non-cholesteatomatous chronic suppurative otitis media. Int J pediatr Otorhinolaryngol 2006;70:711-5.

Triptaner versus anden medicin for migræne – sekundærpublikation

Overlæge Peer Tfelt-Hansen

RESUME

Introduktionen af triptaner i migrænebehandlingen var tilsyneladende en revolution. Sammenlignende kontrollerede undersøgelser med triptaner og anden medicin tegner dog ikke så klart et billede. Orale triptaner er mere effektive end oralt ergotamin. Dette må skyldes ergotamins ekstremt lave orale biotilgængelighed (< 1%).

Sammenlignet med nonsteroidale antiinflammatoriske stoffer, i de fleste tilfælde acetylsalicylsyre, er triptanerne ligeværdige og resulterer i flere bivirkninger end acetylsalicylsyre og metoklopramid. Det foreslås på basis af den foreliggende evidens at opløselig acetylsalicylsyre bør være førstevalgsmedicinen ved migræneanfald. Acetylsalicylsyre er også meget billigere end triptaner.

Introduktionen af triptanerne (5-HT_{1B/1D}-receptoragonister) med sumatriptan som den første [1-3] i begyndelsen af 1990'erne var tilsyneladende en revolution i migrænebehandlingen. Triptanerne var de første mediciner, der var designet og udviklet til behandlingen af migræneanfald [1]. De blev udviklet som selektive, kranie vasokonstriktorer [1]; men det er også blevet foreslået, at triptanerne virker på det smertemodulerende system, der er relateret til den trigeminovaskulære smerte [4].

Alle triptanerne – sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan, rizatriptan, eletriptan, almotriptan og frovatriptan – blev i ekstensive udviklingsprogrammer vist at være bedre end placebo [2, 3, 5, 6]. Den relative effekt triptanerne imellem er undersøgt i sammenlignende randomiserede kliniske undersøgelser [3, 6] og i metaanalyser [2, 3, 5-7].

Triptanerne anses ofte som førstevalgspræparater i migrænebehandlingen [7-10], men hvad er evidensen for dette? I en tidligere oversigt fra 2004 over orale triptaner [8] fandtes kun små forskelle i forhold til anden ikketriptanmedicin bortset fra ergotamin, der var mindre effektivt end sumatriptan og eletriptan [8]. Offentliggørelsen af flere publikationer siden da foranlediger denne kommentar. I det følgende vil jeg først omtale sammenligningen af triptanerne med de traditionelle migrænespecifikke ergotalkaloider, ergotamin og dihydroergotamin (DHE). Derefter vil sammenligningen af triptaner og nonsteroidale antiinflammatoriske stoffer (NSAID'er) blive omtalt.

Den primære effektparameter i disse randomiserede kliniske undersøgelser er hovedpinerespons: et fald fra moderat eller svær til ingen eller mild hovedpine, det såkaldte »Glaxokriterium« for succes [11].

SEKUNDÆR-PUBLIKATION

Glostrup Hospital,
Neurologisk Afdeling,
Dansk Hovedpinecenter

SAMMENLIGNINGEN AF TRIPTANER OG ERGOTALKALOIDER

Der er for oralt ergotamin nogen evidens for effekt i placebokontrollerede kliniske undersøgelser [12]. Oralt ergotamin var mindre effektivt end oralt sumatriptan, rizatriptan, eletriptan og almotriptan (Tabel 1) [3, 13-16]. Ergotamin har en ekstrem lav (< 1%) oral biologisk tilgængelighed, og derfor er denne administrationsform ikke optimal [12, 17-19]. I modsætning hertil er den rektale biologiske tilgængelighed 1-3% [20]. Rektalt ergotamin plus koffein (73% hovedpinerespons) var mere effektivt end rektalt sumatriptan (63% hovedpinerespons) i en randomiseret klinisk undersøgelse [20]. Rektalt ergotamin

resulterede i flere bivirkninger (27%) end rektalt sumatriptan (9%) [20].

Et mg subkutant DHE (86% hovedpinerespons) var sammenlignelig med 6 mg subkutant sumatriptan (83% hovedpinerespons) efter fire timer. Sumatriptan havde dog en hurtigere indsættende effekt med et hovedpinerespons på 73% for DHE og 85% for sumatriptan efter to timer [3].

SAMMENLIGNINGEN AF TRIPTANER OG NONSTEROIDE ANTIINFLAMMATORISKE STOFFER

I en randomiseret klinisk undersøgelse var 6 mg subkutant sumatriptan (91% hovedpinerespons) bedre end 1.000 mg intravenøst acetylsalicylsyre (74%) [21]. Dette tyder på, at triptaner per se kunne være bedre end NSAID'er. Effekten af orale triptaner er dog mindre end for den parenterale form [2, 3], og dette skyldes sandsynligvis den langsommere absorption af perorale triptaner [22].

Den administrationsform, der foretrækkes af patienterne, er dog tabletter, og i det følgende vil resultaterne med orale triptaner blive omtalt. Der foreligger fire komparative randomiserede kliniske undersøgelser af oralt sumatriptan og oralt acetylsalicylsyre [23-26]. I to randomiserede kliniske undersøgelser var 1.000 mg acetylsalicylsyre plus ti mg metoklopramid sammenlignelig med 100 mg sumatriptan; hovedpinerespons var henholdsvis 56% versus 53% [24] og 45% versus 56% [23] (Tabel 2). I to placebokontrollerede randomiserede kliniske undersøgelser var 50 mg sumatriptan (49% og 56% hovedpinerespons) sammenlignelig med 1.000 mg acetylsalicylsyre (49% og 53% hovedpinerespons) [25, 26] (Tabel 2).

I en undersøgelse var 400 mg ibuprofen (60% hovedpinerespons) sammenlignelig med 50 mg sumatriptan (56% hovedpinerespons) [25]. Ketoprofen 75 mg (63% hovedpinerespons) var sammenlignelig med 2,5 mg zolmitriptan (68% hovedpinerespons) i en randomiseret klinisk undersøgelse (Tabel 2) [27]. Zolmitriptan 2,5 mg (33% hovedpinerespons i tre anfald) var sammenlignelig med 900 mg acetylsalicylsyre plus 10 mg metoklopramid (33% hovedpinerespons i tre anfald) [28]. I en randomiseret klinisk undersøgelse var diclofenac sammenlignelig med 100 mg sumatriptan målt på en visuel analog skala (VAS) [29]. En kombination af 25 mg indometacin, 2 mg prochlorperazin og 75 mg koffein (57% hovedpinerespons) var helt sammenlignelig med 50 mg sumatriptan (57% hovedpinerespons) (Tabel 2) [30]. I en åben, men randomiseret overkrydsningsundersøgelse var en rektal kombination af 25 mg indometacin, 4 mg prochlorperazin 4 mg og 75 mg koffein (71%) sammenlignelig med 25 mg rektal sumatriptan (65%) med

TABEL 1

Sammenligning af orale og rektale triptaner med oralt og rektalt ergotamin i dobbeltblindede, randomiserede kliniske undersøgelser.

	Middelhovedpinerespons, %	
	efter triptaner	efter 2 mg ergotamin og koffein
Oralt sumatriptan 100 mg [13]	66***	48
Oralt rizatriptan 10 mg [14]	76***	47
Oralt eletriptan 40 mg [15]	54**	43
Oralt almotriptan 12,5 mg [16]	58**	46
Rektalt sumatriptan 25 mg [3]	63	73*

*) $p < 0,05$. **) $p < 0,01$. ***) $p < 0,001$.

TABEL 2

Sammenligning af orale triptaner og orale nonsteroid antiinflammatoriske stoffer i dobbeltblindede, randomiserede kliniske undersøgelser.

	Middelhovedpinerespons, %	
	efter triptan	efter nonsteroid antiinflammatoriske stoffer
<i>Sumatriptan 100 mg</i>		
Acetylsalicylsyre 900 mg + metoklopramid 10 mg [24]	53	56
Acetylsalicylsyre 1.000 mg + metoklopramid 10 mg [23]	56	45
Tolfenamsyre 200 mg [32]	79	77
Tolfenamsyre 200 mg [33]	75*	58
<i>Sumatriptan 50 mg</i>		
Acetylsalicylsyre 1.000 mg [25]	56	53
Acetylsalicylsyre 1.000 mg [26]	49	49
Ibuprofen 400 mg [25]	56	60
Indometacin 25 mg + prochlorperazin 2 mg + koffein 75 mg [30]	57	57
<i>Zolmitriptan 2,5 mg</i>		
Ketoprofen 75 mg [27]	67	63

*) $p < 0,01$.

hensyn til hovedpinerespons; mens kombinationen var bedre end sumatriptan for hovedpinefrihed, henholdsvis 49% og 34% ($p < 0,01$) [31]. Tolfenamasyre (77% hovedpinerespons) var tilsyneladende sammenlignelig med 100 mg sumatriptan (79% hovedpinerespons); men pga. det begrænsede antal patienter (mindre end 45) i behandlingsgrupperne var 95%-konfidensintervallerne -22% til $+18\%$ [32]. Kun i en randomiseret klinisk undersøgelse var 100 mg sumatriptan (75% hovedpinerespons) mere effektiv end NSAID'en 200 mg tolfenamasyre (58% hovedpinerespons) ($p < 0,01$) [33].

KONKLUSION

De orale triptaner er mere effektive end oralt ergotamin, som har en ekstrem lav oral biotilgængelighed. [17-19]. Rektalt og ved injektion synes ergotalkaloiderne ergotamin og DHE at være ækvivalente med triptanerne, som man skulle forvente, da begge slags mediciner påvirker den samme 5-HT_{1B/1D}-receptor [20]. Ergotamin er mindre anvendelig som migrænespecifik medicin, da det også virker på dopamin og noradrenalinreceptorerne [20], og givet i ækvivalente doser resulterer ergotamin i flere bivirkninger end sumatriptan [20].

Subkutane triptaner, der administreres optimalt som injektion, er sandsynligvis mere effektivt end NSAID'er, jf. ovenfor. Sammenligningen af orale triptaner og orale NSAID'er viser dog (Tabel 2), at disse nye migænespecifikke mediciner ikke er bedre end NSAID'er i randomiserede kliniske undersøgelser. Acetylsalicylsyre, i nogle tilfælde kombineret med den prokinetiske medicin metoklopramid [34], var i fem randomiserede kliniske undersøgelser sammenlignelig med en triptan (Tabel 2). I tre randomiserede kliniske undersøgelser resulterede acetylsalicylsyre plus metoklopramid i færre bivirkninger end 100 mg sumatriptan [23, 24] og 2,5 mg zolmitriptan [28], mens opløselig acetylsalicylsyre resulterede i samme hyppighed af bivirkninger som 50 mg sumatriptan [25, 26].

Retningslinjer for terapi bør være evidensbaserede. Som foreslået af en østrigsk-tysk gruppe af klinikere [35] bør acetylsalicylsyre være førstvalgspræparatet ved behandlingen af migræneanfald. Endvidere er acetylsalicylsyre meget billigere end triptaner. Jeg vil foreslå, at acetylsalicylsyre kan bruges som første trin i en successiv behandling både fra anfald til anfald og i forbindelse med det enkelte migræneanfald.



En migrænepatient.

This article is based on a study first reported in *Headache* 2008;48:601-5.

Artiklen bygger på et større antal referencer. En fuldstændig litteraturliste kan findes sammen med artiklen på www.ugeskriftet.dk.

LITTERATUR

- Humphrey PP. The discovery of a new drug class for the acute treatment of migraine. *Headache* 2007;47:S10-S19.
- Tfelt-Hansen P, De Vries P, Saxena PR. Triptans in migraine. A comparative review of pharmacology, pharmacokinetics and efficacy. *Drugs* 2000;60:1259-87.
- Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB et al. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001;358:1668-75.
- Tfelt-Hansen P, Saxena PR, Dahlof C et al. Ergotamine in the acute treatment of migraine – European Consensus. *Brain* 2000;123:9-18.
- Diener HC. Efficacy and safety of intravenous acetylsalicylic acid lysinate compared to subcutaneous sumatriptan and parenteral placebo in the acute treatment of migraine. A double-blind, double-dummy, randomized, multicenter parallel group study. *Cephalalgia* 1999;19:581-8.
- Tfelt-Hansen P. Parenteral versus oral sumatriptan and naratriptan: plasma levels and efficacy in migraine. A comment. *J Headache Pain* 2007;8:273-6.
- The Oral Sumatriptan and Aspirin plus Metoclopramide Comparative Study Group. A study to compare oral sumatriptan with oral aspirin plus oral metoclopramide in the acute treatment of migraine. *Eur Neurol* 1992;32:177-84.
- Tfelt-Hansen P, Henry P, Mulder K et al. The effectiveness of combined oral lysine acetylsalicylate and metoclopramide compared with oral sumatriptan for migraine. *Lancet* 1995;346:923-6.
- Diener HC, Bussone G, de Liano H et al. Placebo-controlled comparison of effervescent acetylsalicylic acid, sumatriptan and ibuprofen in the treatment of migraine attacks. *Cephalalgia* 2004;24:947-54.
- Diener HC, Eikerman A, Gessner U et al. Efficacy of 1,000 mg effervescent acetylsalicylic acid and sumatriptan in treating associated migraine symptoms. *Eur Neurol* 2004;52:50-6.

KORRESPONDANCE: Peer Tfelt-Hansen, Dansk Hovedpinecenter, Neurologisk Afdeling, Glostrup Hospital. E-mail: ptha@glo.regionh.dk

ANTAGET: 3. juni 2008

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen