

Sumatriptan plus naproxen i behandlingen af akutte migræneanfald – en gennemgang af et Cohranereview

Henrik W. Schytz & Lars Bendtsen

EVIDENSBASERET MEDICIN

Dansk Hovedpinecenter,
Glostrup Hospital

Ugeskr Læger
2014;176:V03140155

Migræne er en yderst hyppig sygdom, som kan medføre betydelig nedsat livskvalitet [1]. Dansk Hovedpine Selskab udgav i 2010 et nationalt referenceprogram for diagnostik og behandling af hovedpinesygdomme og ansigtssmerter [1], heriblandt migræne. Referenceprogrammet anbefaler som førstevalg i den medicinske behandling af akutte migræneanfald simple analgetika (paracetamol, nonsteroid antiinflammatoriske stoffer (NSAID) og acetylsalicylsyre). Såfremt der er utilstrækkelig effekt af simple analgetika anbefales som andetvalg triptaner, der er en gruppe af syv specifikke 5-hydroxytryptamin_{1B/1D}-receptoragonister. De syv triptaner kan generelt betragtes som ligeværdige med hensyn til effekt og bivirkninger (Tabel 1).

Den præcise årsag til triptanernes effekt ved migræne er endnu ukendt, men i eksperimentelle studier har man påvist, at sumatriptan blandt andet kan medføre ekstrakranial vasokonstriktion [2] (Figur 1) og blokere for neurogen inflammation omkring dura mater kar [3]. På trods af at mange patienter med migræne har gavn af triptaner, er kun ca. en tredjedel smertefri efter to timer [4]. Mekanismerne bag naproxen og andre NSAID's effekt ved migræneanfald er endnu ikke kendt, men i eksperimentelle studier

har man fundet at, naproxen kan hæmme sensibiliseringen af perifere [5] og centrale nociceptorer [6] i nervus trigeminus, hvilket kan skyldes COX-hæmning. Ved behandling af migræneanfald med naproxen er kun 17% smertefri efter to timer, hvilket svarer til *number needed to treat* (NNT) på 11,0 [7], og kun 12% er smertefri efter 24 timer (NNT: 19,0) [7], hvilket indikerer, at naproxen ikke er særligt effektiv i monoterapi ved migræneanfald. Andre NSAID såsom ibuprofen har muligvis en større effekt til behandling af migræneanfald [8], men muligvis en dårligere bivirkningsprofil end naproxen ved alvorlige vaskulære hændelser [9]. Det sidste er dog kun ved dagligt indtag af 2.400 mg ibuprofen, men ved behandling af migræne anbefales der ikke et så stort og dagligt indtag, hvorfor det ikke har nogen sikker klinisk relevans for migrænebehandling.

KOMBINATIONSBEHANDLING VED MIGRÆNEANFALD

Spørgsmålet er, om der kan opnås en større effekt ved at kombinere et triptan med et simpelt analgetika, da disse medikamenter har forskellige virkningsmekanismer. Kombinationen sumatriptan/naproxen, der er baggrunden for metaanalysen af Law *et al* [10], har siden 2008 været markedsført i USA som et receptpligtigt lægemiddel, Treximet (GlaxoSmith-Kline), der indeholder sumatriptan (85 mg) og naproxen (500 mg). I Danmark er Treximet ikke markedsført, og der findes ikke sumatriptan i en 85 mg-dosis, mens både naproxen (500 mg) og sumatriptan (100 mg) er receptpligtige. For patienter med migræne i USA er Treximetbehandling dyr og koster ca. 139 kr. pr. tablet (marts 2014-priser). Til gengæld er det muligt at tage sumatriptan (100 mg) og naproxen (500 mg) som to enkelttabletter sammen til ca. 12 kr. i USA og ca. 5 kr. i Danmark (marts 2014-priser).

KOMBINATIONSBEHANDLING – SUMATRIPTAN PLUS NAPROXEN

Law *et al* udvalgte 12 randomiserede, klinisk kontrollerede studier, hvoraf 11 var med en kombinations-tablet af sumatriptan (85 mg) og naproxen (500 mg) [10]. I tre af studierne blev der sammenlignet direkte med sumatriptan (85 mg eller 50 mg) eller naproxen (500 mg) [10]. Metaanalysen viste ikke overrask-

TABEL 1

Fra Dansk Hovedpine Selskabs referenceprogram [1]. Anfaldsbehandling af migræne ifølge andet trin: triptaner som er tilgængelige i Danmark (anført efter tidspunkt for markedsføring). Der kan tages yderligere en dosis efter mindst to timer, hvis der er effekt af første dosis, men hovedpinen vender tilbage. Generelt maksimalt to doser pr. døgn. Referenceprogrammet kan downloades gratis som pdf-fil på www.dhos.dk.

Triptan	Formulering	Kommentar
Sumatriptan	Tabletter 50 og 100 mg Næsespray 10 og 20 mg Suppositorier 25 mg Subkutan injektion 6 mg	
Zolmitriptan	Tabletter 2,5 og 5 mg	
Naratriptan	Tabletter 2,5 mg	Mindre effekt end sumatriptan
Rizatriptan	Tabletter 10 mg	5 mg ved behandling med propranolol
Almotriptan	Tabletter 12,5 mg	Muligvis færre bivirkninger en sumatriptan
Eletriptan	Tabletter 40 mg	80 mg tilladt hvis 40 mg ikke er effektivt
Frovatriptan	Tabletter 2,5 mg	Muligvis mindre effekt, færre bivirkninger og længere virkningsvarighed end sumatriptan

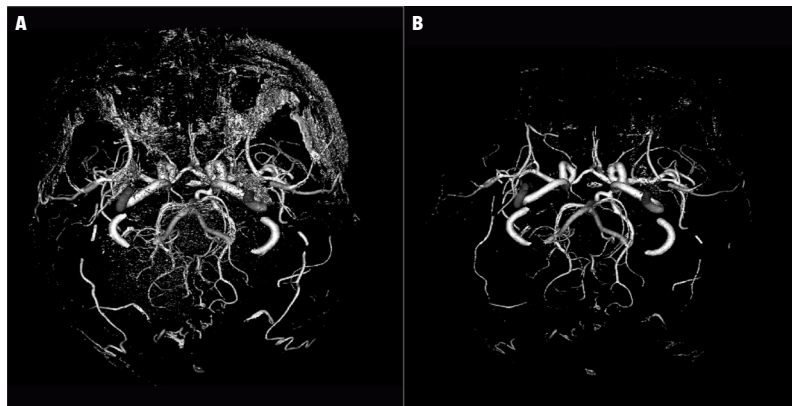
ende, at sumatriptan/naproxen på alle effektmål var bedre end placebo [10]. Ved behandling af mild til moderat hovedpine med sumatriptan/naproxen var 50% smertefri efter to timer (NNT: 3,1), mens der ved moderat til stærk hovedpine kun var 28% smertefri efter to timer (NNT: 5,4) [10]. Målt på smertefrihed efter 24 timer havde sumatriptan/naproxen et behandlingsrespons på 37% (NNT: 4,1) ved behandling af mild til moderat hovedpine og 20% (NNT: 7,7) ved behandling af moderat til stærk hovedpine [10]. Dette er sammenligneligt med effekten af peroralt indtaget sumatriptan [4]. I de tre studier, hvor sumatriptan/naproxen blev sammenlignet direkte med sumatriptan eller naproxen, var 32% smertefri to timer efter indtagelse af sumatriptan/naproxen, hvilket var signifikant bedre end efter sumatriptan (23%), men der var et højt NNT på 10,0 i forhold til brug af sumatriptan [10]. Desuden viste studierne, at 24% var smertefri 24 timer efter indtagelse af sumatriptan/naproxen, hvilket også var signifikant bedre end efter sumatriptan (14%), men ligeledes med et højt NNT på 10,0 [10]. Metaanalysen viste desuden, at bivirkninger var hyppigere ved kombinationen af sumatriptan/naproxen eller sumatriptanmonoterapi end ved placebo, mens der ingen forskel var i bivirkningshyppigheden mellem brug af sumatriptan/naproxen og sumatriptan [10].

KONKLUSION OG ANBEFALING

Cochranemetaanalysen dokumenterer, at sumatriptan/naproxen er signifikant bedre end placebo og sumatriptan. Men da de vigtigste effektmål havde NNT på 10,0 for sumatriptan/naproxen i forhold til sumatriptan i monoterapi, vurderes det, at forskellen for de fleste patienter ikke er klinisk betydningsfuld. Det er dog sandsynligt, at undergrupper af patienter vil have bedre effekt af kombinationsbehandling end af monoterapi. Det er muligt, at kombinationsbehandling vil være mere effektivt med andre NSAID. Dette er i overensstemmelse med anbefalingerne fra det danske referenceprogram for hovedpinesygdomme, hvor det forsigtigt anføres, at »nogle studier tyder på, at en kombination af triptan og NSAID er mere effektivt end hvert medikament alene« [1]. Metaanalysen viser også, at behandling af migræne i den tidlige fase, hvor hovedpineintensiteten er mild til moderat, er mest effektiv. Overordnet bør metaanalysen ikke medføre væsentlige ændringer i den medicinske anfaldsbehandling af migræne. Såfremt sumatriptan eller andre triptaner ikke har tilstrækkelig effekt, kan der forsøges tillæg med et NSAID. Men kombinationsbehandling med et triptan og NSAID bør på baggrund af de præsenterede studier ikke være førstevalg ved behandling af migræne.

FIGUR 1

En tredimensionel fremstilling af en aksial *time-of-flight*-magnetisk resonans-angiografi af hovedet før (A) og 30 minutter efter (B) behandling med 6 mg subkutan sumatriptaninjektion hos en patient med et spontant migræneanfald uden aura. Der ses en markant ekstrakranial vasokonstriktion efter sumatriptaninjektionen, mens der ikke sker ændringer af de store intrakraniale arterier. Billeder er fremstillet af Faisal Amin ud fra nyligt publiceret datamateriale [2].



SUMMARY

Henrik W. Schytz & Lars Bendtsen:

Sumatriptan plus naproxen for acute migraine attacks in adults
Ugeskr Læger 2014;176:V03140155

It is of great importance to improve acute treatment of migraine attacks. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) and triptans have different anti-nociceptive effects, so a combination of these could theoretically lead to more effective acute migraine treatment. A recent meta-analysis investigated the combined effect of sumatriptan and naproxen and found it to be more effective than sumatriptan alone. However, the number needed to treat was high. Combined sumatriptan/naproxen should be reserved to those without efficient response to triptans.

KORRESPONDANCE: Lars Bendtsen, Dansk Hovedpinecenter, Glostrup Hospital, Nordre Ringvej 57, 2600 Glostrup. E-mail: bendtsen@dadlnet.dk

ANTAGET: 11. april 2014

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 4. august 2014

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Bendtsen L, Birk S, Kasch H et al, Danish Headache Society. Reference programme: diagnosis and treatment of headache disorders and facial pain. 2nd ed. J Headache Pain 2012;13(suppl 1):S1-29.
- Amin FM, Asghar MS, Hougaard A et al. Magnetic resonance angiography of intracranial and extracranial arteries in patients with spontaneous migraine without aura: a cross-sectional study. Lancet Neurol 2013;12:454-61.
- Buzzi MG, Moskowitz MA. The antimigraine drug, sumatriptan (GR43175), selectively blocks neurogenic plasma extravasation from blood vessels in dura mater. Br J Pharmacol 1990;99:202-6.
- Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (oral route of administration) for acute migraine attacks in adults. Cochrane Database Syst Rev 2012;2:CD008615.
- Levy D, Zhang XC, Jakubowski M et al. Sensitization of meningeal nociceptors: inhibition by naproxen. Eur J Neurosci 2008;27:917-22.
- Jakubowski M, Levy D, Kainz V et al. Sensitization of central trigeminovascular neurons: blockade by intravenous naproxen infusion. Neuroscience 2007;148:573-83.



Sumatriptan plus naproxen for acute migraine attacks in adults

Simon Law¹, Sheena Derry², R Andrew Moore²

1) Department of Anaesthetics, Gloucester Hospitals NHS Foundation Trust, Gloucestershire, UK. 2) Pain Research and Nuffield Department of Clinical Neurosciences, University of Oxford, Oxford, UK

Contact address: Sheena Derry, Pain Research and Nuffield Department of Clinical Neurosciences, University of Oxford, Pain Research Unit, Churchill Hospital, Oxford, Oxfordshire, OX3 7LE, UK. sheena.derry@ndcn.ox.ac.uk.

Editorial group: Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group.

Publication status and date: New, published in Issue 10, 2013.

Review content assessed as up-to-date: 3 October 2013.

Citation: Law S, Derry S, Moore RA. Sumatriptan plus naproxen for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 10. Art. No.: CD008541. DOI: 10.1002/14651858.CD008541.pub2.

Copyright © 2013 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

BACKGROUND

Migraine is a common disabling condition and a burden for the individual, health services, and society. Effective abortive treatments include the triptan and non-steroidal anti-inflammatory classes of drugs. These drugs have different mechanisms of action and combining them may provide better relief. Sumatriptan plus naproxen is now available in combination form for the acute treatment of migraine.

OBJECTIVES

To determine the efficacy and tolerability of sumatriptan plus naproxen (administered together as separate tablets or taken as a fixed dose combination tablet) compared with placebo and other active interventions for the acute treatment of migraine headaches in adults.

SEARCH METHODS

We searched the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) on *The Cochrane Library*, MEDLINE, and EMBASE, together with two online databases (www.gsk-clinicalstudyregister.com and www.clinicaltrials.gov) for studies to 2 August 2013. We also searched the reference list of included studies and relevant reviews.

SELECTION CRITERIA

We included randomised, double-blind, placebo- or active-controlled studies, with at least 10 participants per treatment arm, using sumatriptan plus naproxen to treat a migraine headache episode.

DATA COLLECTION AND ANALYSIS

Two review authors independently assessed trial quality and extracted data. We used numbers of participants achieving each outcome to calculate risk ratio and numbers needed to treat to benefit (NNT) or harm (NNH) compared with placebo or a different active treatment.

MAIN RESULTS

We included 12 studies using sumatriptan 85 mg or 50 mg plus naproxen 500 mg to treat attacks of mild, moderate, or severe pain intensity: 3663 participants received combination treatment, 3682 placebo, 964 sumatriptan, and 982 naproxen. No studies were considered to be at high risk of bias for any of the criteria evaluated. Overall, the combination was better than placebo for pain-free and headache relief responses. At two hours, the NNT for pain-free response was 3.1 when the baseline pain was mild (50% response with sumatriptan plus naproxen compared with 18% with placebo), and 4.9 when baseline pain was moderate or severe (28% with sumatriptan plus naproxen compared with 8% with placebo) (RR 3.65 (95% CI 3.0 to 4.5); high quality evidence). Using 50 mg of sumatriptan, rather than 85 mg, in the combination did not significantly change the result. Treating early, when pain was still mild, was significantly better than treating once pain was moderate or severe for pain-free responses at two hours and during the 24 hours post dose. Adverse events were mostly mild or moderate in severity and rarely led to withdrawal; they were more common with the combination than with placebo. Where the data allowed direct comparison, combination treatment was superior to either monotherapy, but adverse events were less frequent with naproxen than sumatriptan.

AUTHORS' CONCLUSIONS

Combination treatment was effective in the acute treatment of migraine headaches. The effect was greater than for the same dose of either sumatriptan or naproxen alone, but additional benefits over sumatriptan alone are not large. More participants achieved good relief when medication was taken early in the attack, when pain was still mild. Adverse events were more common with the combination and sumatriptan alone than with placebo or naproxen alone.

7. Law S, Derry S, Moore RA. Naproxen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10: CD009455.
8. Rabbie R, Derry S, Moore RA. Ibuprofen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD008039.
9. Bhalal N, Emberson J, Merhi A et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013;382:769-79.
10. Law S, Derry S, Moore RA. Sumatriptan plus naproxen for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10:CD008541.